



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Farmacia y Bioquímica**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

## **Estudio de la utilización de colistina asociada con carbapenemas en los servicios de medicina interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2018**

### **TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico**

### **AUTORES**

**Ruben Jean GUZMAN VASQUEZ**

**Jordan Axel VALERIANO MAMANI**

### **ASESORES**

**María Elena MONTOYA ALFARO**

**Luis Alberto ROJAS RÍOS (Coasesor)**

**Lima, Perú**

**2021**



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Guzman R, Valeriano J. Estudio de la utilización de colistina asociada con carbapenemas en los servicios de medicina interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2018 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2021.

---

## Hoja de metadatos complementarios

Código ORCID del autor	-----
DNI o pasaporte del autor	<b>RUBEN JEAN GUZMAN VASQUEZ:</b> 71960599 <b>JORDAN AXEL VALERIANO MAMANI:</b> 47978626
Código ORCID del asesor	<b>Dra. MARÍA ELENA MONTOYA ALFARO:</b> 0000-0001-9596-0730 <b>Mg. LUIS ALBERTO ROJAS RÍOS:</b> 0000-0003-2531-7744
DNI o pasaporte del asesor	<b>Dra. MARÍA ELENA MONTOYA ALFARO:</b> 07300450 <b>Mg. LUIS ALBERTO ROJAS RÍOS:</b> 09738868
Grupo de investigación	-----
Agencia financiadora	-----
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	<b>Jirón Edgardo Rebagliati N.o 490 - Distrito de Jesus Maria Lima Perú (12°04'43''S 77°02'25''O)</b>
Año o rango de años en que se realizó la investigación	<b>2018 - 2020</b>
Disciplinas OCDE	<b>Farmacología, Farmacia</b> <a href="http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05">http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05</a>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**  
**Decanato**



## **ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL**

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DE COLISTINA ASOCIADA CON CARBAPENEMAS EN  
LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS EN EL 2018**

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**RUBEN JEAN GUZMAN VASQUEZ Y  
JORDAN AXEL VALERIANO MAMANI**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

**APROBADO-18 (DIECIOCHO) - SOBRESALIENTE**

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 05 de febrero de 2021

**Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa**  
**Presidente**

**"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"**

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú  
Teléfonos: (511) 619-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1  
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



INFORMACIÓN GENERAL	
Título del Proyecto	Estudio de la utilización de colistina asociada con carbapenem en los servicios de medicina interna en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2018
Área de investigación (*)	Ciencias Farmacéuticas
Líneas de Investigación (*)	-----
Ubicación geográfica donde se desarrolla la investigación (incluir localidades y/o coordenadas geográficas)	Jirón Edgardo Rebagliati N.º 490 - Distrito de Jesus Maria Lima Perú (12°04'43"S 77°02'25"O)
Institución que financia si corresponde	-----
Año o rango de años que abarcó	2018-2020
DATOS DE LOS TESISISTAS	
Apellidos y Nombres	Guzman Vasquez Ruben Jean
Número de matrícula	12040108
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Egresado
Código ORCID (opcional)	-----
Apellidos y Nombres	Valeriano Mamani Jordan Axel
Número de matrícula	47978626
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Egresado
Código ORCID (opcional)	-----
DATOS DEL ASESOR I	
Apellidos y nombres	<b>María Elena Montoya Alfaro</b>
Código docente: 04573A Categoría: Principal Clase: Tiempo parcial	
Máximo grado alcanzado	Doctorado en Farmacia
Código ORCID (obligatorio)	0000-0001-9596-0730
Título profesional	Químico-Farmacéutica
Departamento Académico al que pertenece	Departamento de Farmacología, Bromatología y Toxicología
Instituto de Investigación al que pertenece	Instituto de Investigación en Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales "Juan de Dios Guevara"
Grupo de investigación al que pertenece indicar si es coordinador,	SALUD PÚBLICA - FARMACOEPIDEMIOLOGÍA MIEMBRO

miembro o adherente del grupo de investigación	
<b>DATOS DEL ASESOR II</b>	
Apellidos y nombres	<b>Luis Alberto Rojas Ríos</b>
Código docente: ...06105E.... ...TC-40...	Categoría: ...principal..... Clase:
Máximo grado obtenido	Magister
Título profesional	Químico Farmacéutico
Código ORCID (obligatorio)	0000-0003-2531-7744
Centro laboral (si es que fuera externo a la UNMSM)	-----
Departamento Académico al que pertenece	Farmacología, Bromatología y Toxicología
Instituto de Investigación al que pertenece	Instituto de Investigación en Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales "Juan de Dios Guevara"
Grupo de investigación al que pertenece	Investigación Farmacológica y Desarrollo de Fitofármacos
Indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	Miembro

(\*) Según documentos oficiales de la Facultad

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por acompañarnos todo este proceso y la perseverancia otorgada para alcanzar nuestra meta.

Nuestro especial agradecimiento a la Dra. María Elena Montoya Alfaro y al Mg. Luis Alberto Rojas Ríos por compartirnos sus conocimientos y sus experiencias profesionales en el desarrollo del presente proyecto así mismo por brindarnos la orientación, el seguimiento, la supervisión y la motivación constante.

Especial reconocimiento merece la oportunidad otorgada para el desarrollo de este trabajo por parte de los miembros del comité de investigación del HNERM.

También agradecemos la ayuda recibida por parte de los trabajadores de la Oficina de Archivos del HNERM.

Un gran agradecimiento a nuestros amigos y familiares por el apoyo, el ánimo y la comprensión recibida.

A todos ellos en especial, muchas gracias.



## INDICE

RESUMEN .....	VIII
SUMMARY.....	IX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS .....	3
2.1. Objetivo general .....	3
2.2. Objetivos específicos.....	3
3. MARCO TEÓRICO .....	4
3.1. Infecciones Intrahospitalarias .....	4
3.2. Resistencia antibiótica .....	5
3.2.1. MDR .....	5
3.2.2. XDR.....	5
3.2.3. PDR.....	5
3.3. <i>Pseudomona aeruginosa</i> .....	6
3.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	7
3.5. Medicamentos .....	8
3.5.1. Colistina.....	8
3.5.2. Carbapenems.....	13
3.6. Esquema de combinación .....	16
3.7. Riesgo, injuria, falla, perdida de función renal y enfermedad renal terminal (RIFLE).....	17
3.8. Parámetros Bioquímicos.....	18
3.8.1. Transaminasas .....	18
3.8.2. Fosfatasa Alcalina .....	19
3.8.3. Creatinina sérica.....	19
3.8.4. Urea sérica .....	20
3.8.5. Bilirrubina total.....	20

3.8.6.	Hemograma.....	20
3.9.	Dosis Diaria Definida.....	21
3.10.	Estudios de utilización de medicamentos .....	22
4.	METODOLOGÍA.....	23
4.1.	Tipo de estudio .....	23
4.2.	Lugar de ejecución .....	23
4.3.	Materiales.....	23
4.4.	Análisis de la información recolectada. ....	24
4.4.1.	Caracterización de la asociación de la terapia antibiótica.....	24
4.4.2.	Identificación de los esquemas de tratamiento .....	24
4.4.3.	Identificación de los diagnósticos y agentes patógenos .....	24
4.4.4.	Variación de perfiles bioquímicos s	
4.4.5.	Resultados de la terapia antibiótica.....	26
4.4.6.	Consumo y costo de antibióticos en la asociación terapéutica.....	27
5.	RESULTADOS .....	29
5.1.	Características demográficas, características de la terapia y regímenes de dosificación.....	29
5.2.	Microorganismos y diagnósticos para el uso de colistina con carbapenem	34
5.3.	Resultados de la terapia .....	37
6.	DISCUSIÓN.....	42
7.	CONCLUSIONES.....	51
8.	RECOMENDACIONES.....	52
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	53
10.	ANEXOS.....	74

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Relación de las diferentes resistencias bacteriana MDR, XDR Y PDR ...	6
<b>Figura 2.</b> A) Estructura de colistina y B) estructura de colistimetato .....	10
<b>Figura 3.</b> Mecanismo de acción de la colistina.....	12
<b>Figura 4.</b> Estructura química de los carbapenems. ....	14
<b>Figura 5.</b> Población de estudio clasificado por género. ....	29
<b>Figura 6.</b> Regímenes de dosificación de la asociación antibiótica.....	33
<b>Figura 7.</b> Distribución de terapias definitivas por diagnósticos. ....	35
<b>Figura 8.</b> Distribución de terapias empíricas por diagnósticos .....	36
<b>Figura 9.</b> Mortalidad dentro de los 30 días. ....	38

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Equivalencia entre colistina base activa y CMS.....	9
<b>Tabla 2.</b> Dosificación de la colistina según la función renal.....	11
<b>Tabla 3.</b> Dosificación de meropenem e imipenem en adultos con insuficiencia renal. ....	15
<b>Tabla 4.</b> Clasificación de la insuficiencia renal según RIFLE.....	18
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de resultados según la variación de los parámetros bioquímicos .....	24
<b>Tabla 6.</b> Clasificación de resultados de la terapia de asociación antibiótica.....	26
<b>Tabla 7.</b> Población de estudio según etapa de vida. ....	29
<b>Tabla 8.</b> Servicios de hospitalización de inicio de terapia de asociación antibiótica.....	30
<b>Tabla 9.</b> Población de estudio y mortalidad clasificada por intervalos de días. ....	30
<b>Tabla 10.</b> Tipo y duración de las terapias de asociación antibiótica. ....	31
<b>Tabla 11.</b> Regímenes de iniciación en base a colistina. ....	32
<b>Tabla 12.</b> Bacterias aisladas en los casos de terapia definitiva. ....	34
<b>Tabla 13.</b> Resultado y mortalidad por tipo de terapia .....	37
<b>Tabla 14.</b> Perfiles bioquímicos de pacientes que utilizaron la asociación antibiótica.....	38
<b>Tabla 15.</b> Criterios RIFLE de pacientes con un aumento de creatinina sérica .....	39
<b>Tabla 16.</b> Consumo de antibióticos según piso de hospitalización. ....	40
<b>Tabla 17.</b> DOSIS DIARIA DEFINIDA/100 camas-día de antibióticos utilizados en la asociación terapéutica.....	40
<b>Tabla 18.</b> Costo de antibióticos utilizados en la asociación terapéutica. ....	41

## ABREVIATURAS

<b>ACB:</b>	Actividad de colistina base
<b>BLEE:</b>	Betalactamasa de espectro extendido
<b>CAM:</b>	Programa de control de antimicrobianos
<b>CIM:</b>	Concentración inhibitoria mínima
<b>CMS:</b>	Colistimetato sódico
<b>CLSI:</b>	Clinical Laboratories Standards Institute
<b>DDD:</b>	Dosis diaria definida
<b>DDP:</b>	Dosis diaria prescrita
<b>DTE:</b>	Dosis terapéutica equivalente
<b>ESRD:</b>	Enfermedad renal en etapa terminal
<b>EUCAST:</b>	European Committee on Antimicrobial Susceptibility
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
<b>GABA:</b>	Gamma aminobutyric acid (Ácido gamma aminobutírico)
<b>GFR:</b>	Tasa de filtración glomerular
<b>HNERM:</b>	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
<b>IPPB:</b>	Infección de piel y partes blandas
<b>ITU:</b>	Infección del tracto urinario
<b>IVRB:</b>	Infección de vías respiratorias bajas
<b>KPC:</b>	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemasa</i>
<b>LPS:</b>	Lipopolisacáridos
<b>LRA:</b>	Lesión renal aguda
<b>LRA-AC:</b>	Lesión renal aguda asociado a colistina
<b>MDR:</b>	Multidrogo resistente
<b>MUI:</b>	Millones de Unidades Internacionales
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PBP:</b>	Penicillin binding Protein
<b>PDR:</b>	Pan drogo resistente
<b>RIFLE:</b>	Risk, injury, failure, loss of kidney function and end-stage kidney disease (Riesgo, injuria, falla, pérdida de función renal y enfermedad renal terminal)
<b>SCr:</b>	Serum creatinina (Creatinina sérica)

<b>SNC:</b>	Sistema Nervioso Central
<b>TGO:</b>	Transaminasa glutamato oxalacetato
<b>TGP:</b>	Transaminasa glutamato piruvato
<b>XDR:</b>	Extensivamente drogo resistente
<b>UCI:</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>UCIN:</b>	Unidad de cuidados intermedios
<b>UFC:</b>	Unidad de farmacología clínica
<b>UO:</b>	Urine output (Producción de orina)

## RESUMEN

**Introducción:** El uso de la asociación de colistina con carbapenem es frecuente en la práctica clínica para infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes, sin embargo, existe la necesidad de realizar estudios de utilización con estudios de perfil de resistencia microbiana actualizados para mejorar el uso racional de los antimicrobianos. **Objetivos:** Describir las características de la utilización de la asociación de colistina con carbapenem para infecciones hospitalarias en los servicios de Medicina Interna del HNERM del 2018. **Método:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de serie de casos. Los datos de 71 historias clínicas que fueron recogidos en una ficha ad-hoc de los servicios de hospitalización de medicina interna del HNERM de enero a diciembre del 2018. **Resultados:** 23.7% fueron terapias empíricas, 63.2% de las terapias en total iniciaron con una dosis de carga de 300 mg de colistina y 40.9% utilizó 150 mg de colistina cada 12 horas con 2 g de meropenem cada 8 horas. El principal diagnóstico para el tratamiento definitivo fue ITU por *P. aeruginosa* MDR (18.97%), así como para el tratamiento empírico fueron la neumonía e ITU por bacterias gram negativas MDR con 22.22% en ambos casos. El consumo de colistina y meropenem en la asociación antibiótica fue de 0.7 y 1.6 DDD/100 camas-días respectivamente. **Conclusión:** La asociación colistina-carbapenem fue iniciada como terapia definitiva 76.3% y las terapias utilizadas para IVRB e ITU en medicina interna fue del 63.16 %, empleando durante el año un consumo de 0.7 y 1.6 DDD/100 camas-días de colistina y meropenem respectivamente.

**Palabras clave:** Colistina-carbapenem, Infecciones hospitalarias, Gram negativas, resistencia antibiótica, Medicina Interna.

## SUMMARY

**Introduction:** The use of the association of colistin with carbapenem is frequent in clinical practice for infections by multiresistant Gram negative bacteria, however, there is a need to carry out utilization studies with updated microbial resistance profile studies to improve the rational use of antimicrobials. **Objectives:** To describe the characteristics of the use of the association of colistin with carbapenem for hospital infections in the Internal Medicine services of the HNERM in 2018. **Method:** An observational, descriptive and retrospective study of a series of cases was carried out. The data from 71 medical records that were collected in an ad-hoc file of the internal medicine hospitalization services of the HNERM from January to December 2018. **Results:** 23.7% were empirical therapies, 63.2% of the total therapies started with a loading dose of 300 mg of colistin and 40.9% used 150 mg of colistin every 12 hours with 2 g of meropenem every 8 hours. The main diagnosis for definitive treatment was UTI due to *P. aeruginosa* MDR (18.97%), as well as for empirical treatment were pneumonia and UTI due to MDR gram-negative bacteria with 22.22% in both cases. The consumption of colistin and meropenem in the antibiotic association was 0.7 and 1.6 DDD / 100 bed-days respectively. **Conclusion:** The colistin-carbapenem association was initiated as definitive therapy 76.3% and the therapies used for IVRB and UTI in internal medicine was 63.16%, using during the year a consumption of 0.7 and 1.6 DDD / 100 beds-days of colistin and meropenem respectively.

**Key words:** Colistin-carbapenem, Hospital infections, Gram negative, antibiotic resistance, Internal Medicine.



## 1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la penicilina en 1928 marcó un auge de la era antibiótica iniciada por Alexander Fleming, además de una mejor perspectiva de tratamiento a pacientes con cuadros clínicos infecciosos producidos por bacterias. No obstante su posterior apogeo conlleva a un fenómeno que es considerado como un problema de salud importante, dicho fenómeno se refiere a la resistencia que adoptan las bacterias a diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de infecciones, esto es debido a capacidad de desarrollar diversos mecanismos como parte del proceso evolutivo o por una adquisición horizontal; de procesos de transferencia de genes como la conjugación, transformación y transducción<sup>1-3</sup>. Considerando que los microorganismos se adaptan y sobreviven a condiciones adversas, el ambiente hospitalario por sus características ejerce mayor presión selectiva sobre estos, lo que genera una mayor demanda de opciones terapéuticas, observándose sobre todo en patógenos gram negativos<sup>4</sup>.

Los carbapenems son utilizados en el tratamiento de infecciones bacterianas por más de 20 años especialmente en microorganismos resistentes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), sin embargo, emergió las enzimas llamadas carbapenemasas producidos por bacterias gram negativas capaces de hidrolizar betalactámicos con mayor amplitud, mediadas por plásmidos asociadas muchas veces a clones hiper-epidémicos por lo que experimentan una gran diseminación mundial. Es entonces que, en la década del 90, la colistina resurge como una opción de tratamiento de última línea para infecciones con patógenos gram negativos multirresistentes inclusive a carbapenémicos, tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, microorganismos responsables de infecciones asociadas a la atención de salud de alta morbilidad y mortalidad<sup>5,6</sup>.

Al surgir la resistencia a la colistina por su uso en monoterapia, una terapia de combinación colistina-doripenem demostró la reducción y el retrasó del desarrollo de resistencia en estudios de time-kill que evaluaron *A. baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>7</sup>. Clínicamente esta combinación no es inocua, los

carbapenems pueden favorecer las infecciones por *Clostridium difficile* y su uso es el factor de riesgo más elevado para transportar y causar infecciones por bacterias gram negativas resistentes a carbapenem, a través de la inducción o la selección de resistencia antibiótica<sup>8,9</sup>. La resistencia a los antibióticos representa una amenaza creciente en la atención médica y para la salud pública. Su vigilancia debe proporcionar información actualizada y relevante para monitorear la adecuación de las pautas de terapia, el formulario de antibióticos, los programas de administración de antibióticos, las intervenciones de salud pública, las políticas de control de infecciones y el desarrollo de antibióticos<sup>10</sup>. El uso irracional de antibióticos en humanos y en animales, la educación insuficiente al paciente cuando los antibióticos son prescritos, la escasez de guías clínicas para el tratamiento y control de infecciones, la poca información científica para los médicos en el uso racional de antibióticos, y el poco compromiso del gobierno para el control de estos fármacos en centros de salud públicos y privados son considerados factores determinantes de la resistencia a los antibióticos<sup>11,12</sup>.

Una encuesta europea reveló la propagación interregional o endémica de enterobacterias productoras de carbapenemasas en 13 de 38 países europeos en el 2015, mostrando un incremento en comparación con 6 de 38 países en el 2013. A la vez se observó un aumento de reportes sobre *Acinetobacter spp* de 18 países en el 2012 a 30 países en el 2015 en cual también se informó que en 12 de 27 países los aislamientos de *Acinetobacter spp* poseen resistencia a carbapenems en un porcentaje igual o mayor al 50%<sup>13,14</sup>. La alta mortalidad que sigue a las infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a carbapenem hace necesario la búsqueda de combinaciones antimicrobianas óptimas para maximizar la erradicación bacteriana. In vitro, las combinaciones de polimixina-carbapenem muestran diversos grados de sinergia y aumento de la actividad bactericida en comparación con solo polimixinas<sup>7</sup>. Entonces creemos necesario mantener estudios que describan las características de la utilización de terapias contra infecciones por bacterias resistentes, como la asociación de colistina con carbapenem. En consecuencia, el presente estudio ha planteado los siguientes objetivos:

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo general**

Describir las características de la utilización de la asociación de colistina con carbapenem para infecciones hospitalarias en los servicios de Medicina Interna del HNERM del 2018

### **2.2. Objetivos específicos**

1. Caracterizar las terapias de la asociación de colistina con carbapenem utilizados en el HNERM.
2. Identificar los esquemas de tratamiento utilizados de la asociación de colistina con carbapenem.
3. Identificar los diagnósticos donde se utilizaron la asociación de colistina con carbapenem.
4. Identificar los casos de nefrotoxicidad, injuria hepática y discrasia sanguínea presentados en los pacientes.
5. Registrar el índice de mortalidad de la población de estudio.
6. Determinar la DDD/100camas-día, el consumo y el costo de los medicamentos en la asociación de colistina con carbapenem en el periodo de estudio.

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1. Infecciones Intrahospitalarias**

Según la OMS las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos patógenos como las bacterias, los virus, los parásitos y los hongos, pudiendo transmitirse de forma directa por contacto con una persona infectada o indirectamente cuando se toca un objeto contaminado por patógenos<sup>15</sup>, estas infecciones o problemas que afectan negativamente la salud puede ser localizadas o sistémicas, en muchos casos estos tienen un resultado fatal para el paciente si no son tratados oportunamente.

Las infecciones intrahospitalarias o nosocomiales constituyen un problema de salud, ha estado siempre presente en estas instituciones y se puede definir de la siguiente manera: la infección intrahospitalaria es una infección contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta<sup>16</sup>, hay que tener en cuenta que en el hospital también se pueden dar infecciones ocupacionales afectando al personal de la institución.

En una investigación en el 2006 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en pacientes adultos se determinó que los diagnósticos más comunes fueron las infecciones, destacando entre ellas las infecciones respiratorias y urinarias<sup>17</sup>. En otro estudio realizado en el mismo hospital en el 2012 en una unidad de medicina interna en pacientes que recibieron colistina, los diagnósticos más frecuentes fueron: sepsis, insuficiencia respiratoria aguda, neumonía intrahospitalaria, infecciones del tracto respiratorio y encefalopatía no especificada<sup>18</sup>.

En los servicios de medicina interna, en la unidad de cuidados intensivos y en la unidad de cirugía general, es frecuente la indicación y prescripción de antibióticos de reserva para infecciones intrahospitalarias, solo en las unidades de medicina interna las infecciones intrahospitalarias tanto urinarias como del tracto respiratorio resultaron ser las más frecuentes de acuerdo a un estudio realizado en el 2006 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins acerca del consumo, indicación y prescripción de antibióticos de reserva<sup>19</sup>.

### **3.2. Resistencia antibiótica**

La resistencia bacteriana hacia los antibióticos actualmente es un problema global además se encuentra en una situación progresiva, a tal manera que parece llevarnos a un pasado en donde era complicado tratar infecciones como la neumonía, la tuberculosis, la gonorrea o la salmonelosis<sup>20</sup>. La resistencia antibiótica se define como la habilidad de una determinada bacteria para sobrevivir al mecanismo de acción del antibiótico a una concentración que inhibe o elimina a otras de la misma especie<sup>21</sup>. Se emplean distintos términos para clasificar a las bacterias responsables de la resistencia antibiótica, como por ejemplo la multidrogo resistente (MDR) o la extensa, extensiva o extremadamente drogo resistente (XDR) y la pan-drogo resistente (PDR)<sup>22,23</sup>.

#### **3.2.1. MDR**

Existe controversia por definir este término que son extensamente empleadas para clasificar a los medicamentos utilizados contra las tuberculosis.

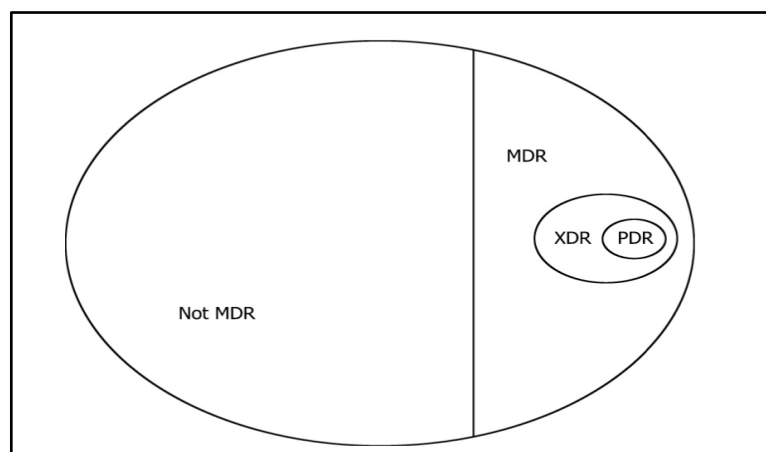
Una definición comúnmente aceptada es: resistente a  $\geq 1$  medicamento en  $\geq 3$  categorías antimicrobianas, hay que tener en cuenta que este criterio y las que mencionan adelante son para bacterias gram positivas y gram negativas<sup>23-25</sup>.

#### **3.2.2. XDR**

En este caso está definida como resistente a  $\geq 1$  medicamento en todas las categorías excepto  $\leq$  en 2 categorías antimicrobianas<sup>24</sup>.

#### **3.2.3. PDR**

Esta es más entendible, pero a la vez es la de mayor relevancia clínica, entendida como la resistencia a todos los antibióticos de primera línea incluyendo a las polimixinas con relación a bacterias no fermentadoras como *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*<sup>26</sup>.



**Figura 1.** Relación de las diferentes resistencias bacteriana MDR, XDR Y PDR<sup>27</sup>.

### 3.3. *Pseudomona aeruginosa*

La *Pseudomona aeruginosa* es una bacteria gram negativa, patógena comúnmente aislada en el ámbito hospitalario; involucrada en complicadas infecciones tales como la neumonía asociada a ventilador, infecciones intraabdominales, infecciones urinarias y del tracto biliar, fibrosis quística y meningitis<sup>28,29</sup>.

Una de sus principales características es que adquiere genes exógenos generando cepas multirresistentes conocidas como MDR, la problemática de la resistencia es cada vez más crítica debido a varios informes que han mostrado la prevalencia de estas cepas de *Pseudomonas*<sup>30</sup>, haciendo inútil la utilización de monoterapia de los aminoglucósidos, fluoroquinolonas y también a los carbapenems<sup>31</sup>; en algunos casos da lugar a cepas XDR reduciendo drásticamente el número de agentes antimicrobianos disponibles<sup>32,33</sup>, otra de sus características es su composición genética diversa y dinámica, que le permite colonizar diversos ambientes incluso a las personas, generando infecciones oportunistas<sup>30</sup>.

La resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* a los antibióticos puede explicarse por los siguientes mecanismos: la regulación de los sistemas de eflujo, una menor permeabilidad de la membrana externa debido a la pérdida de porina, alteraciones de la proteína de unión a la penicilina, sobreproducción del endógeno  $\beta$ -lactamasa, y producción de  $\beta$ -lactamasas adquiridas<sup>33,34</sup>, de este grupo de mecanismos, la pérdida de las porinas es el mecanismo de resistencia más relacionado con el imipenem y la hiperexpresión de sistemas de expulsión activa

o comúnmente llamadas bomba de flujo con el meropenem<sup>35</sup>. En un estudio realizado en el 2017 en el mismo hospital del presente estudio en un servicio de Medicina Interna se encontró niveles altos de resistencia de *Pseudomona aeruginosa* a antibióticos de reserva como el meropenem e imipenem<sup>36</sup>.

### **3.4. *Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* es un cocobacilo gram negativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positiva, oxidasa positiva e inmóvil<sup>37</sup>. Se conoce la existencia de una relación muy cercana entre las características genéticas de *Acinetobacter calcoaceticus* y *Acinetobacter baumannii*, es por ello por lo que a veces se les menciona como complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*<sup>2</sup>. Esta bacteria oportunista está involucrada en las siguientes infecciones: bacteriemia, neumonía nosocomial, meningitis, infecciones del tracto urinario y de partes blandas<sup>3</sup>.

La aparición de cepas de *Acinetobacter baumannii* resistente se debe a la presión selectiva ejercida por los antibióticos<sup>38,39</sup>. La colistina al igual que los carbapenems, son indicados como terapia de último recurso contra infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a otros antibióticos, pero han surgido cepas resistentes a estos antibióticos, generando un grave problema terapéutico y epidemiológico<sup>40</sup>. El mecanismo de resistencia a la colistina por *A. baumannii* actualmente no está claro, sin embargo, se presentan los siguientes mecanismos probables: pérdida del LPS, pérdida de porinas y la modificación del lípido A, en este último mecanismo es importante la participación de los genes *lpxA*, *lpxC* y *lpxD* que determinan principalmente los tres primeros pasos en la ruta de la biosíntesis del lípido A y el ancla hidrofóbica del lipopolisacárido (LPS)<sup>41-43</sup>. En cuanto a los carbapenems los mecanismos de resistencia se pueden clasificar de la siguiente manera, en primer lugar están las enzimas inactivadoras de carbapenems como las carbapenemasas, luego están las limitaciones del acceso a las dianas bacterianas como la pérdida o cierre de canales de porinas y por último las mutaciones puntuales que alteren las dianas<sup>38,44</sup>.

### 3.5. Medicamentos

#### 3.5.1. Colistina

La colistina pertenece al grupo de las polimixinas por ello también es conocida como polimixina E, es producido por el *Bacillus polymyxa* subespecie *colistinus*<sup>45,46</sup>, se comercializó en la década de los años 50 y 60 pero luego fue perdiendo protagonismo debido a su toxicidad y a la aparición de otros antibióticos activos frente a *Pseudomona aeruginosa* por el cual fue indicado<sup>47,48</sup>, es administrado de forma intravenoso como el profármaco colistimetato sódico para después ser metabolizada en colistina, también es administrado vía inhalatoria para el tratamiento de la neumonía y por vía intraventricular o intratecal para el tratamiento de la meningitis y ventriculitis<sup>49</sup>.

Existen varias presentaciones, en nuestro medio la presentación se expresa como miligramos de la actividad de la colistina base (ACB), a diferencia del Reino Unido y de otros países europeos, los contenidos viales de colistina están expresados en millones de unidades internacionales<sup>49,50</sup> (Tabla 1).

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se utiliza en infecciones por bacterias resistentes como la *Pseudomona*, *Acinetobacter* y en algunas infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems, tanto en niños como en adultos, como un polvo liofilizado de color blanco a amarillo en viales para reconstitución.

Por lo que se refiere a su espectro antimicrobiano es limitado, las bacterias gram positivas y los anaerobios no son de su espectro, pero cubre bacterias gram negativas aerobias como las enterobacterias y gram negativas no fermentadoras como las ya conocida *Pseudomona* y *Acinetobacter*. Existen bacterias patógenas que presentan resistente natural a colistina como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia spp*, *Serratia spp*, *Burkholderia spp* y *Proteus*<sup>51</sup>.

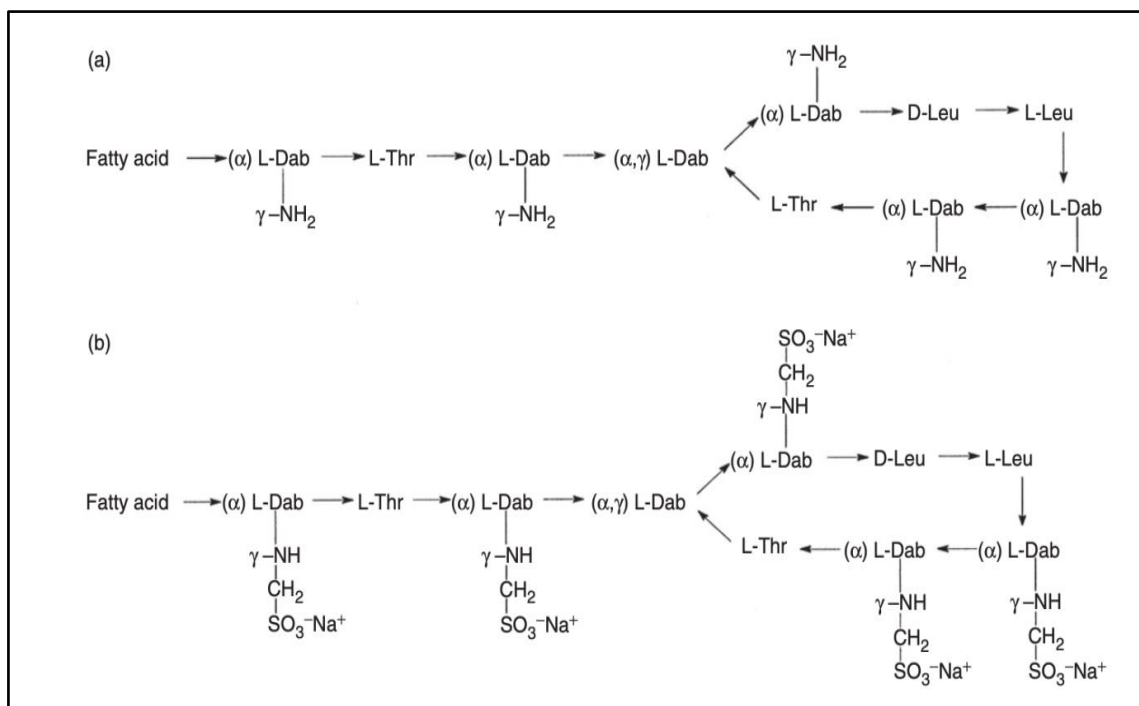


**Tabla 1.** Equivalencia entre colistina base activa y CMS<sup>52</sup>.

Actividad colistina base (ACB)		colistimetato sódico (CMS) (mg)
(mg)	(UI)	
0.4	12 500	1
5	150 000	12
34	1 000 000	80
100	3 000 000	240
150	4 500 000	360
300	9 000 000	720

### 3.5.1.1. Estructura química

La colistina tiene una estructura química relativamente grande, anfipática constituida por un heptapéptido cíclico con una cadena lateral del tripéptido acilada en el extremo N por un ácido graso, está compuesto por colistina A y colistina B los cuales difieren solo en sus cadenas de ácidos grasos<sup>53</sup>. Colistimetato es una mezcla de las sales metanosulfónicas de colistina A y colistina B que después de su administración es convertida a colistina<sup>46</sup>.



**Figura 2.** A) Estructura de colistina y B) estructura de colistimetato<sup>54</sup>.

### 3.5.1.2. Farmacodinamia y Farmacocinética

El mecanismo de acción de la colistina está dirigido a la membrana celular del agente patógeno, conduce a la muerte celular por alteración de la permeabilidad ocasionando lisis celular, producto de la atracción electrostática entre la carga positiva de los grupos amino con los aniones fosfato y carboxilato cargados negativamente que componen la capa de polisacárido, desplazando cationes divalentes de calcio y magnesio que normalmente mantienen estable la estructura de la pared celular<sup>54,55</sup> (Figura 3).

Tanto la colistina como el colistimetato son pobremente absorbidos a nivel tracto intestinal y a nivel de mucosas, la colistina es distribuido en un inicio en el fluido extracelular logrando alcanzar concentraciones óptimas en el hígado, riñón, músculo esquelético, corazón y pulmones, con una limitada penetración a nivel intracelular<sup>46</sup>; respecto a la unión a proteínas plasmáticas, la colistina tiene una baja unión a ellas, en pacientes enfermos críticos el rango es de 26% - 41%<sup>56,57</sup>.

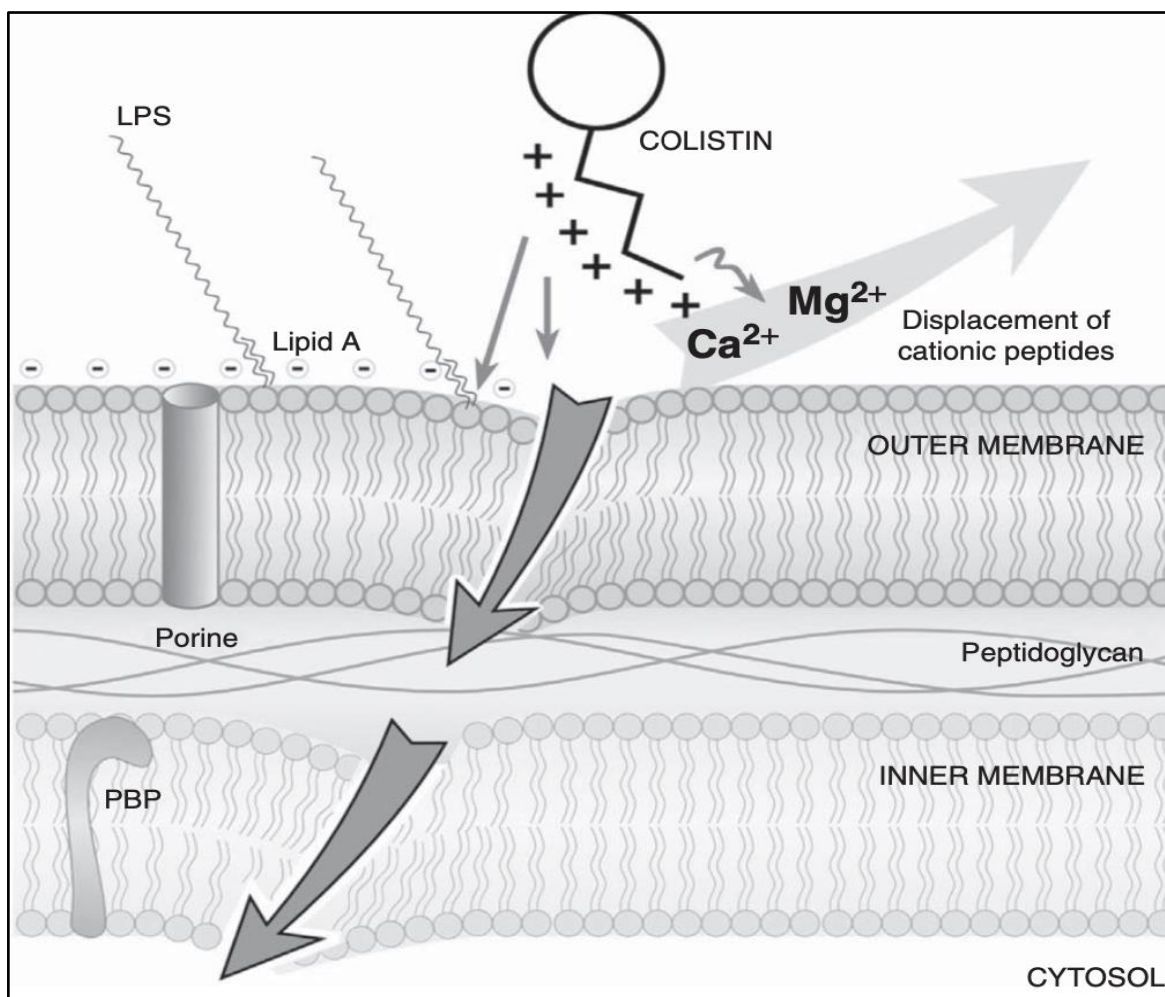
El volumen aparente de distribución de la colistina y de su profármaco en voluntarios sanos es bajo, pero en pacientes graves el volumen aparente de distribución puede tener valores muy altos, llegando de 0,3 a 0,4 L/kg para colistina<sup>58,59</sup>. Este cambio en el valor del volumen de distribución puede estar

influenciado por uso de vasopresores, shock séptico o una insuficiencia circulatoria. El tiempo de vida media sérica de la colistina y de su profármaco es 14,4 y 2,3 horas respectivamente<sup>60</sup>. El colistimetato de sodio es eliminado a nivel renal por filtración glomerular y por secreción tubular activa haciendo que se elimine un porcentaje considerable de colistimetato en la orina, en contraste a la colistina que su eliminación a nivel renal es casi nula, es importante mencionar que el porcentaje de conversión de colistimetato a colistina es aproximadamente menor del 30 %<sup>58,59,61,62</sup>, esto puede variar en pacientes con una deficiencia en su función renal, requiriendo en ese casos un ajuste de dosis de la colistina (Tabla 1).

De acuerdo al Instituto de normas clínicas y de laboratorio (CLSI), el punto de corte de la susceptibilidad para especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* es  $\leq 2$  mg/L mientras que el Comité Europeo de pruebas sobre susceptibilidad antimicrobiano (EUCAST) designa  $\leq 2$  mg/L para *Acinetobacter* y  $\leq 4$  mg/L para *Pseudomonas*<sup>63,64</sup>.

**Tabla 2.** Dosificación de la colistina según la función renal<sup>65</sup>.

Clearance de creatinina (l/min)	Grupo de Estudio PK (dosis diaria máxima dividida en dos dosis)	EMA (dosis dividida en dos)	FDA (según peso ideal)
$\geq 90$ 80 a <90 70 a <80 60 a <70 50 a <60	360 mg/día 340 mg/día 300 mg/día 275 mg/día 245 mg/día	300 mg/día	2.5 – 5 mg/kg/día dividido en dos dosis. 2.5 – 3.8 mg/kg/día dividido en dos dosis.
40 a <50 30 a <40	220 mg/día 195 mg/día	183-250 mg/día	2.5 mg/kg/día dividido en dos dosis.
20 a <30 10 a <20	175 mg/día 160 mg/día	150-183 mg/día	1.5 mg/kg/día cada 36 horas.
5 a <10 <5	145 mg/día 130 mg/día	117 mg/día	No recomiendan su uso.



**Figura 3.** Mecanismo de acción de la colistina<sup>54</sup>.

### 3.5.1.3. Reacciones adversas

Uno de los motivos por el cual la colistina se dejó de utilizarse en la década de los sesenta fue porque producía nefrotoxicidad y neurotoxicidad, estas reacciones adversas están reportadas en la literatura científica<sup>66</sup>. A saber la neurotoxicidad y nefrotoxicidad por parte de la colistina son eventos dosis-dependientes, con respecto a la nefrotoxicidad usualmente ocurre a los primeros 5 a 7 días de inicio de la terapia así mismo la función renal es posible restablecer tras la suspensión del fármaco<sup>66</sup>. Los factores de riesgo que pueden estar implicados son: dosis altas, duración de la terapia, shock séptico, asociación con otros fármacos nefrotóxicos como la vancomicina, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, la obesidad<sup>67,68</sup>. El mecanismo posible por el cual se deba esta reacción adversa es debido a la hidrofobicidad del segmento N-terminal acilo graso lo cual interactúa con residuos lipídicos ocasionando un incremento de la

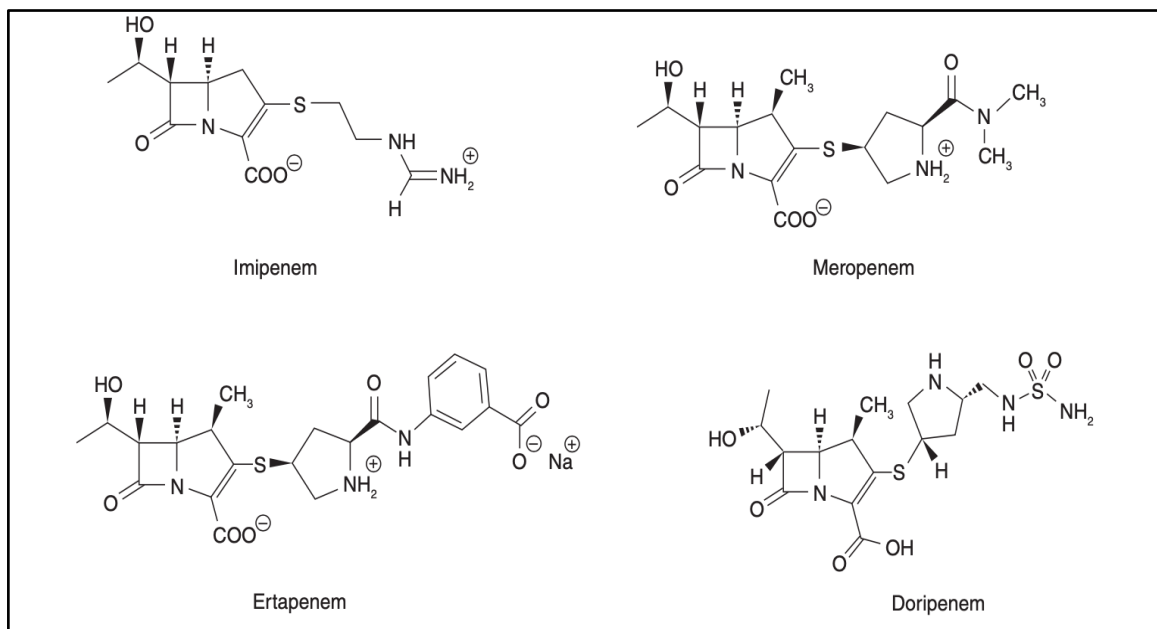
permeabilidad consecuente a ello la fuga de iones y cationes<sup>69</sup>. La neurotoxicidad suele ocurrir en menor grado que la nefrotoxicidad y cesa después de la discontinuación de la colistina ahora bien en pacientes en donde la administración intratecal o intraventricular suele darse existe un mayor riesgo, entre las manifestaciones de estas reacciones adversa tenemos: apnea, bloqueo neuromuscular, convulsiones, parestesias, alteraciones visuales, entre otros<sup>66,70</sup>.

### **3.5.2. Carbapenems**

En este grupo betalactámico tenemos antibióticos de uso sistémico, por ejemplo: meropenem, imipenem-cilastatina, ertapenem y doripenem de las cuales los tres primeros se emplean en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, que puede ser de forma empírica o definitiva, también en monoterapia o combinada con otros antibióticos. Sus características principales son: amplio espectro, mayor actividad antimicrobiana y menor susceptibilidad a las betalactamasas, posteriormente se detallará más acerca del Meropenem y del Imipenem-cilastatina.

#### **3.5.2.1. Estructura Química**

Como sus otros pares betalactámicos posee un anillo lactámico lo cual está unido a otra estructura cíclica en este caso un anillo pirrolidínico de cinco carbonos con un enlace insaturado, en la posición 2 del anillo pirrolidínico se aprecia un sustituyente tioacídico de carácter básico que determina la diferencia estructural entre los carbapenems. En el imipenem esta cadena es un imino-metil-amino-etil-tio y en el meropenem está sustituida por un grupo hidrofóbico dimetil-carbomoi-pirrolidin-tio que incrementa la actividad frente a gram negativos; imipenem y meropenem poseen un menor peso molecular de 317,26 y 437,51 dalton respectivamente, son hidrofílicos y de estructura zwitteriónica, lo que permite una penetración rápida a través de las porinas de los gram negativos<sup>71</sup>.



**Figura 4.** Estructura química de los carbapenems<sup>71</sup>.

### 3.5.2.2. Farmacodinamia y Farmacocinética

El mecanismo de acción de los betalactámicos es la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana durante la transpeptidación, uniéndose a residuos de serina de peptidasas denominadas PBP (penicillin binding protein, proteínas que fijan penicilinas) generando que la pared celular se debilite y la bacteria normalmente muera por lisis, en consecuencia son bactericidas, a diferencia de los otros betalactámicos los carbapenems tienen una unión muy fuerte con las PBP<sup>71,72</sup>.

Tanto el meropenem como el imipenem-cilastatina son administrado por vía parenteral, su forma de presentación es polvo para solución inyectable, al igual que otros antibacterianos betalactámicos su eficacia terapéutica está relacionada con el tiempo que las concentraciones de meropenem e imipenem exceden la CIM ( $T > CIM$ ) es decir son tiempos dependientes. Respecto a la unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente 2% para el meropenem y de 20-25% para el imipenem, en relación a la semivida de eliminación promedio en suero es de 1 hora tanto para el meropenem e imipenem, las concentraciones séricas máximas obtenida son de 40  $\mu\text{g/ml}$  y 49  $\mu\text{g/ml}$  para meropenem e imipenem respectivamente, el volumen de distribución es casi similar para los dos, de 0.27 L/kg para imipenem y 0,29 L/kg para meropenem<sup>73</sup>.

No son metabolizados a nivel hepático por ende no necesitan un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero por su eliminación nivel renal se recomienda un ajuste de dosis en función del aclaramiento de creatinina, (Tabla 3) con respecto al imipenem se le asocia con cilastatina porque esta inhibe a la enzima renal dehidropeptidasa-1 permitiendo alcanzar concentraciones óptimas de imipenem<sup>74</sup>.

Las CMI propuestas por el CLSI para *Pseudomonas* y *Acinetobacter* es  $\leq 4 \mu\text{g /ml}$  tanto para el meropenem e imipenem<sup>64</sup>. En cambio el Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) refiere que la CMI para *Pseudomonas* es  $\leq 4 \mu\text{g /ml}$  para imipenem y  $\leq 2 \mu\text{g /ml}$  para meropenem respecto al *Acinetobacter* es  $\leq 2 \mu\text{g /ml}$  para ambos carbapenems<sup>63</sup>. El imipenem es menos bactericida contra *P. aeruginosa* que el meropenem, pero el imipenem tiene mayor actividad contra cocos gram positivos que el meropenem<sup>71,72</sup>.

**Tabla 3.** Dosificación de meropenem e imipenem en adultos con insuficiencia renal<sup>73</sup>.

Antimicrobiano	Semivida (función renal normal (h))	Semivida (IRT)	Dosis con función renal normal	Dosis en DCr >50-90	Dosis en DCr 10-50	Dosis en DCr <10
Imipenem	1	4	500 mg/IV c/6h	250-500 mg c/6-8h	250 mg c/8-12h	125-500 mg c/12h
Meropenem	1	10	1 g IV c/8h	1g c/8h	DCr 25-50: 1g c/12h DCr 10-25: 0,5 g c/12h	0,5 g c/24h

IRT: Insuficiencia renal terminal, DCr: Depuración de creatinina

### 3.5.2.3. Reacciones adversas

Los integrantes de este grupo farmacológico, en general, tienen las mismas reacciones adversas como diarrea, rash, vómito y náusea<sup>75,76</sup>, pero se encuentra algunas diferencias, por ejemplo la trombocitosis y el aumento de las enzimas hepáticas son más frecuentes con el uso de meropenem<sup>75</sup>. Respecto imipenem-

cilastatina se caracteriza por sus efectos adversos gastrointestinales dependientes de la dosis en comparación con otros carbapenems<sup>77</sup>. Era conocido anteriormente la convulsión como una reacción adversa importante del imipenem-cilastatina, su incidencia oscilaba entre 0.1% a 0.15 %<sup>78</sup>, el posible mecanismo es la fijación al receptor GABA, lugar en donde el meropenem tiene menor afinidad<sup>73</sup>. Actualmente, en relación a las convulsiones, en un meta análisis concluyeron que no hay una diferencia estadística entre el imipenem y el meropenem en producir esta reacción adversa, pero los carbapenems tienen mayor riesgo entre los betalactámicos<sup>79</sup>. Existe una reacción alérgica cruzada entre las penicilinas y los carbapenems por lo tanto en pacientes con alergia a las penicilinas no debe de indicarse los carbapenems<sup>80</sup>.

### **3.6. Esquema de combinación**

En lo referente a la dosificación de colistina es aconsejable empezar con una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento a intervalos determinados, la dosis de carga ha sido estudiada y propuesta después del análisis de farmacocinética del colistimetato sódico (CMS) en pacientes con infecciones graves, una de las razones es la necesidad de obtener concentraciones óptimas en menor tiempo, de acuerdo con los criterios de la CLSI y la EUCAST, otro motivo es tener en cuenta que el proceso de conversión del profármaco CMS a colistina es lento; así, una terapia sin dosis de carga se estaría esperando de dos a tres días para obtener concentraciones óptimas de colistina<sup>59,60</sup>. La agencia europea de medicamentos recomienda el uso de colistimetato sódico de forma parenteral contra infecciones graves en donde haya pocas opciones de tratamiento, normalmente combinada con otro antibiótico<sup>81</sup>, por otra parte, la colistina en monoterapia no provee un nivel plasmático eficaz y puede ocurrir una emergente resistencia<sup>82</sup>. Visto esta situación la asociación de antibióticos constituye hoy en día un pilar del enfoque antimicrobiano, la terapia combinada es una estrategia adoptada que permite una muerte bacteriana rápida y minimiza el riesgo de la presión selectiva de la resistencia antibacteriana<sup>83</sup>, así mismo el efecto sinérgico entre la colistina y el meropenem posiblemente sea la facilitación de entrada por parte de la colistina al carbapenem y así poder ejercer su acción sin dificultades, esto debido al mecanismo de acción de colistina que impulsa la



formación de poros en la membrana bacteriana facilitando el traspaso del meropenem<sup>84</sup>.

Adicionalmente la Guía Sanford de terapéutica antimicrobiana también aconseja no administrar la colistina en monoterapia y por ende recomienda un tratamiento combinado para los pacientes que presenten infecciones por bacterias multirresistentes, siendo este tratamiento conformado por colistina asociada con imipenem o meropenem<sup>73</sup>.

### **3.7. Riesgo, injuria, falla, perdida de función renal y enfermedad renal terminal (RIFLE)**

La necesidad de crear una definición uniforme y aceptada de la lesión renal aguda conllevó a la creación del criterio RIFLE. Es una sigla en inglés que indica **R**isk - riesgo de disfunción renal, **I**njury - injuria renal, **F**ailure - falla de la función renal, **L**oss - pérdida de la función renal y **E**nd stage - enfermedad renal terminal<sup>85</sup>. Como características principales de este criterio se encuentran la utilización de la creatinina sérica y la producción de orina, así también se incluye por separado desde los casos leves o tempranos hasta los casos graves o finales como se puede apreciar en la tabla 4<sup>86</sup>. Los pacientes pueden clasificarse por criterios de GFR o por criterios de UO<sup>87</sup>, así mismo se considera preferible el uso del criterio RIFLE para la clasificación de insuficiencia renal aguda<sup>88</sup>.

**Tabla 4.** Clasificación de la insuficiencia renal según RIFLE<sup>87</sup>.

Escenario	GFR criterio	UO criterio
Riesgo	SCr aumento en 1.5 – 2 veces su valor basal o GFR disminuido >25%	UO < 0.5 ml /kg/h <6h
Lesión	SCr aumento en 2 – 3 veces su valor basal o GFR disminuido > 50%	UO < 0.5 ml/kg/h> 12h
Falla	SCr aumento en > 3 veces su valor basal o GFR disminuido 75% o SCr $\geq$ 4mg/dl; aumento agudo $\geq$ 0.5 mg/dl.	UO < 0.3 ml/kg/h 24h (oliguria) o anuria 12h
Perdida de la función	Insuficiencia renal aguda persistente: pérdida completa de la función renal >4semanas (que requiere diálisis).	
ESRD	Pérdida completa de la función renal > 3 meses (que requiere diálisis)	

GFR= tasa de filtración glomerular, UO= salida de orina, SCr = creatinina sérica, ESRD= enfermedad renal en etapa terminal

### 3.8. Parámetros Bioquímicos

#### 3.8.1. Transaminasas

Las Transaminasas son un grupo de enzimas entre las cuales está la transaminasa glutamato oxalacetato (TGO) y la transaminasa glutamato piruvato (TGP) importantes en el metabolismo de los aminoácidos, se encuentran presentes en mayor proporción en el hígado. Para el análisis de los resultados de las pruebas bioquímicas de TGO y TGP se consideró un rango normal de 0.00 - 34.00 U/l y 10.00 - 49.00 U/l respectivamente del Departamento de Patología Clínica. Se considera una elevación significativa cuando se evidencia dos o más análisis con valores altos.

Entre las causas más comunes que alteran sus valores se encuentran las enfermedades hepáticas y también algunos fármacos son considerados como probables motivos del aumento de las transaminasas<sup>89</sup>, entre estos se encuentran los antibióticos<sup>90</sup>.

### **3.8.2. Fosfatasa Alcalina**

La Fosfatasa Alcalina es una glicoproteína que cumple la función de eliminar el grupo fosfato de diferentes moléculas como las proteínas, forma parte de las pruebas que miden la alteración del perfil hepático, al igual que las transaminasas, se encuentra en distintas partes del cuerpo humano como el hígado, el riñón, el intestino y otros órganos<sup>91</sup>. Para el análisis de los resultados de las pruebas bioquímicas de fosfatasa alcalina se consideró un rango normal de concentración de 45.00 - 129.00 U/L.

Entre las causas que pueden modificar las concentraciones de la fosfatasa alcalina se encuentran las neoplasias, patologías óseas, lesiones en el parénquima hepático, obstrucciones en la vía biliar y patologías hepatobiliares; la edad y el sexo femenino son factores que se asocian con aumento de esta glicoproteína<sup>92</sup>.

### **3.8.3. Creatinina sérica**

La creatinina sérica es considerado como un producto metabólico no enzimático que circula sin unirse a las proteínas plasmáticas para ser secretado por el túbulo proximal con facilidad, en condiciones normales la creatinina no es reabsorbida, utilizado como un biomarcador que permite calcular la tasa de filtración glomerular y estimar la función renal<sup>93</sup>, en el campo de la farmacoterapia se emplea para realizar modificaciones o discontinuar una terapia farmacológica, la estructura renal es sensible a diferentes medicamentos por ello los antibióticos figuran en primer lugar en provocar daño renal<sup>94</sup>. La diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca congestiva y la sepsis son complicaciones más importantes que pueden modificar los valores de la creatinina sérica<sup>95</sup>.

Para el análisis de los resultados de las pruebas bioquímicas de creatinina en suero se consideró un rango normal de concentración de 0.6-1.1 mg/dl para varones y de 0.5-0.8 para mujeres de acuerdo al Departamento de Patología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

#### **3.8.4. Urea sérica**

La urea es un producto final del metabolismo proteico, al ser un producto de desecho es transportado por la sangre a los riñones para ser excretarlos mediante la orina<sup>96</sup>, por lo tanto al igual que la creatinina sérica es uno de los indicadores bioquímicos de la función renal. Su concentración está influenciada principalmente por el consumo de proteínas, de la hidratación de las personas y del catabolismo tisular así mismo la disfunción renal puede ocasionar una elevación de su concentración sérica<sup>97</sup>. Para el análisis de los resultados de las pruebas bioquímicas de urea en suero se consideró un rango normal de concentración de 22 - 55 mg/dL de acuerdo al Departamento de Patología Clínica.

#### **3.8.5. Bilirrubina total**

La bilirrubina cumple funciones en el hígado como por ejemplo la formación y flujo de la bilis, su elevación inexplicable puede indicar un cuadro clínico de toxicidad del hígado<sup>96</sup>. Para los resultados de las pruebas bioquímicas de bilirrubina total se consideró un rango normal de concentración de 0.3 - 1.3 mg/dL. La bilirrubina puede estar más influenciada por los carbapenems en comparación con la colistina, de acuerdo con la AEMPs en relación al meropenem el incremento de la bilirrubina está clasificada dentro de los trastornos hepatobiliares como una reacción adversa poco frecuente<sup>75</sup>, esto quiere decir que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas, así mismo se le atribuye al imipenem-cilastatina como una reacción adversa poco frecuente<sup>76</sup>.

#### **3.8.6. Hemograma**

El hemograma es una prueba que otorga información acerca del estado de una patología. En relación a los componentes de la sangre, los eritrocitos son útiles para relacionar si una persona padece anemia, los leucocitos son indicadores de infección e inflamación<sup>98</sup> y las plaquetas en disminución es un signo alarmante de

una posible hemorragia<sup>99</sup>, se ha reportado que los medicamentos pueden alterar los elementos que conforman la sangre<sup>100</sup>. En el análisis del hemograma se evaluó la hemoglobina, plaquetas y leucocitos; los rangos normales de acuerdo al Departamento de Patología Clínica son: 14 - 18 g/dL, 130 - 400 k/ $\mu$ L y 4 - 11 k/ $\mu$ L respectivamente.

### **3.9. Dosis Diaria Definida**

La Dosis Diaria Definida (DDD) es utilizada en los estudios de consumo de medicamentos, representa la dosis promedio de mantenimiento por día para un paciente adulto cuando se utiliza para su principal indicación, empleada para realizar un análisis comparativo entre servicios, hospitales y países acerca del consumo de algún medicamento; esta medida fue elaborada por el Centro colaborador de metodología de estadísticas de drogas de la OMS como una unidad técnica internacional para estimar las tendencias de consumo en el tiempo<sup>101</sup>.

Es importante mencionar que esta unidad de medida no refleja necesariamente la dosis diaria prescrita (DDP) y no es igual a la dosis terapéutica equivalente (DTE)<sup>101-103</sup> debido que éstas consideran características farmacocinéticas e individuales como la edad del paciente para sus cálculos; pero aun así la dosis diaria definida debe ser entendida como una unidad técnica referencial de medición y de comparación.

#### **3.9.1 DDD/100 camas - día**

En la unidad de medida de Dosis Diaria Definida existen varios indicadores para la determinación del consumo de antimicrobianos, uno de ellos es la DDD/100 camas - día, también conocida como la DDD por cada 100 estancias; es el principal indicador e instrumento para llevar a cabo la monitorización y conocer el consumo de los antimicrobianos en el ambiente hospitalario<sup>104</sup>.

Para su respectivo cálculo se multiplica el consumo del agente antimicrobiano durante un período de tiempo seleccionado por 100 dividida por el DDD multiplicada el número de estancias durante el período de tiempo seleccionado<sup>105</sup>.

### **3.10. Estudios de utilización de medicamentos**

De acuerdo a la Organización Mundial de la salud son definidos como estudios que se ocupan de la distribución, comercialización, prescripción y uso de los medicamentos, estableciendo hincapié en las consecuencias médicas, sociales y económicas<sup>106</sup>.

Los estudios de utilización de medicamentos son considerados herramientas que permiten observar el uso de fármacos a través del tiempo, poder detectar problemas asociados al uso de medicamentos, planificar actividades de mejora del uso y evaluar el efecto de las intervenciones reguladoras<sup>107</sup>.

Estos estudios tienen como objetivo principal conseguir un uso racional de los medicamentos por medio de la mejora del conocimiento sobre los mismos, para lograr estos objetivos es necesario la recolección de datos relevantes sobre el uso de medicamentos, su organización y análisis y finalmente, la toma de decisiones adecuadas destinadas a mejorar el uso; el desarrollo de estos estudios está influenciada por la disponibilidad y fiabilidad de datos<sup>108</sup>.

Los estudios de utilización de los medicamentos se clasifican en relación del elemento principal que pretenden analizar y estos son estudios de consumo, estudios de prescripción-indicación, estudios de indicación-prescripción, estudios sobre el esquema terapéutico, estudios de los factores que condicionan los hábitos de prescripción o dispensación, estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos y estudios de intervención<sup>109</sup>.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. Tipo de estudio**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una serie de casos.

### **4.2. Lugar de ejecución**

La investigación se realizó en los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) - EsSalud, de la ciudad de Lima-Perú. Medicina Interna es una unidad de hospitalización y de consulta externa en el Hospital, definida como *“Especialidad médica que se dedica a la atención integral del adulto enfermo, enfocada al diagnóstico y el tratamiento no quirúrgico de las enfermedades que afectan sus órganos y sistemas internos y su prevención<sup>110</sup>”*.

### **4.3. Materiales**

Historias clínicas de 71 pacientes tratados con terapia combinada de colistina con carbapenemas durante su hospitalización en los servicios de medicina interna adultos del HNERM en el periodo de enero a diciembre del 2018, además se revisaron los kardex de enfermería, los resultados de pruebas bioquímicas (Anexo 2), los informes microbiológicos de antibiogramas (Anexo 3) y los formatos de seguimiento farmacoterapéutico de EsSalud (Anexo 4).

#### 4.4. Análisis de la información recolectada.

##### 4.4.1. Caracterización de la asociación de la terapia antibiótica

- ✓ Según el motivo inicial de la terapia antibiótica por diagnósticos presuntivos o posterior cultivo positivo de microorganismos infecciosos.
- ✓ Según los días de tratamiento requeridos según los casos observados.

##### 4.4.2. Identificación de los esquemas de tratamiento de iniciación para colistina, así como los regímenes de dosificación de la asociación antibiótica.

##### 4.4.3. Identificación de los diagnósticos y agentes patógenos de acuerdo al tratamiento empírico y el tratamiento definitivo. En relación a los agentes patógenos se clasificaron a las bacterias aisladas de los tratamientos definitivos según los informes de los resultados observados de cada antibiograma.

##### 4.4.4. Variación de perfiles bioquímicos según los tres tiempos (antes, durante y posterior al uso de la terapia antibiótica) de cada parámetro bioquímico para su comparación, el resultado fue definido de la siguiente manera:

**Tabla 5.** Clasificación de resultados según la variación de los parámetros bioquímicos

Resultado		Definición
Con alteración	Elevado	Parámetro bioquímico elevado durante o tras 5 días culminado la terapia antibiótica, en comparación al valor basal previo al inicio de la terapia.
	Disminuido	Parámetro bioquímico disminuido durante o tras 5 días culminado la terapia antibiótica, en comparación al valor basal previo al inicio de la terapia.
Sin alteración	Elevado	Parámetro bioquímico se mantiene elevado durante o tras 5 días culminado la terapia antibiótica.
	Disminuido	Parámetro bioquímico se mantiene disminuido durante o tras 5 días culminado la terapia antibiótica.



	Nivel Normal	Parámetro bioquímico se mantiene en sus niveles normales durante o tras 5 días culminado la terapia antibiótica.
No determinado	Elevado	Parámetro bioquímico elevado durante o tras 5 días culminado la terapia antibiótica, sin información suficiente para su comparación
	Disminuido	Parámetro bioquímico disminuido durante o tras 5 días culminado la terapia antibiótica, sin información suficiente para su comparación
	No determinado (ND)	Parámetro bioquímico normal durante o tras 5 días culminado la terapia antibiótica, sin información suficiente para su comparación o sin registro de resultados de pruebas bioquímicas.

**Identificación de indicios de nefrotoxicidad según:**

- Creatinina (Rango normal 0.6 – 1.1 mg/dl en varones y 0.5 – 0.8 mg/dl en mujeres)
- Urea (Rango normal 22 – 55 mg/dl)

**Identificación de indicios de injuria hepática según:**

- TGP (Rango normal 10.00 – 49.00 U/L)
- TGO (Rango normal 00.00 – 34.00 U/L)
- Fosfatasa alcalina (Rango normal 45.00 – 129.00 U/L)

**Identificación de indicios de discrasia sanguínea según:**

- Hemoglobina (Rango normal 14 – 18 g/dl)
- Plaquetas (Rango normal 130 – 400 k/ul)
- Leucocitos (Rango normal 4 – 11 k/ul)
- Bilirrubina Total (Rango normal 0.3 – 1.3 mg/dl)

**Clasificación de posible daño renal según criterio RIFLE**, se identificó la creatinina sérica basal, el cual fue el último valor disponible de las pruebas de laboratorio antes de iniciar la asociación de antibióticos en medicina interna e identificar la creatinina sérica de mayor valor durante el tratamiento o hasta 5 días culminado el tratamiento, para la posterior clasificación según la tabla 4.

#### 4.4.5. Resultados de la terapia antibiótica.

- ✓ **Mortalidad dentro de los 30 días** en particular, el porcentaje de pacientes que fallecieron dentro de los 30 días tras iniciarse la terapia de asociación antibiótica.
- ✓ **Respuesta de la asociación de la terapia de antibiótica colistina-carbapenem** según criterio microbiológico y la valoración clínica por los médicos tratantes, detallados de la siguiente manera:

**Tabla 6.** Clasificación de resultados de la terapia de asociación antibiótica.

Resultado	Definición
Favorable	Respuesta efectiva microbiológica en donde el microorganismo patógeno fue erradicado al final del tratamiento, presentar una mejoría clínica y/o una declinación del diagnóstico infeccioso valorado por el profesional médico plasmada en las visitas médicas
No favorable	Falla en la respuesta de la terapia antibiótica entendida como la no erradicación del microorganismo.
Indeterminado	Por eventos que han interferido con la terapia antibiótica, como la carencia de antibióticos en farmacia o el fallecimiento del paciente por presentar una situación complicada que hace imposible obtener un cultivo posterior

#### 4.4.6. Consumo y costo de antibióticos en la asociación terapéutica

##### ✓ **Determinación del consumo**

Se cuantificó una aproximación del consumo real utilizado en las terapias de asociación antibiótica por parte de los servicios de hospitalización, más no el registro de ampollas dispensadas por farmacia, esto debido a que en el caso de la colistina se manejaba 2 ampollas de diferentes contenidos (150mg y 100mg) que registraban un mismo precio y un mismo código de digitación. Por ello para este estudio se consideró como si todas las ampollas de colistina digitadas y recibidas por medicina interna fueran de 150mg para determinar su costo posteriormente.

##### ✓ **Determinación de la DDD/100 camas – diarias**

Para la determinación del indicador de DDD/ 100 camas - diarias en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2018 tanto para la colistina, meropenem e imipenem se realizó empleando la siguiente fórmula:

$$\mathbf{N\ DDD/100\ camas - día = [C*100] / [D \times N \times B \times I]}$$

**Donde:**

**C:** Consumo, obtenida por la multiplicación de unidades físicas dispensadas por la concentración del principio activo.

**D:** Dosis diaria definida por la OMS.

**N:** Días del periodo de estudio.

**B:** Número de camas disponibles en el servicio.

**I:** Porcentaje de ocupación de las camas del servicio.

##### ✓ **Determinación del costo**

Para la determinación del costo de consumo de colistina, meropenem e imipenem en los servicios de medicina interna en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2018 se empleó la siguiente fórmula:

$$C = U \times P$$

**Donde:**

**C:** Costo total

**U:** Unidades utilizadas

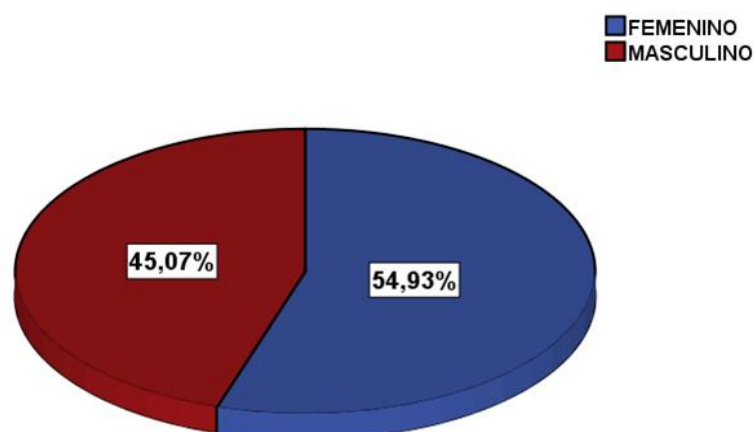
**P:** Precio unitario en nuevos soles

El precio unitario de cada medicamento ha sido proporcionado por el servicio de Farmacia del HNERM de acuerdo a la base de datos de Gestión hospitalaria del año 2018 en nuevos soles como unidad monetaria.

- 4.5. Análisis estadístico** de los datos empleando el programa SPSS versión 20 para el análisis cualitativo y cuantitativo, posteriormente los resultados fueron organizados en tablas y gráficos utilizando el programa de Excel 2010 con un posterior análisis comparativo y descriptivo acorde a los objetivos planteados.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características demográficas, características de la terapia y regímenes de dosificación.



**Figura 5.** Población de estudio clasificado por género.

**Tabla 7.** Población de estudio según etapa de vida.

Etapa de vida	Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje (%)
Joven (18 - 29 años)	20 - 29 años	7	9,9
Adulto (30 - 59 años)	30 - 39 años	6	8,5
	40 - 49 años	6	8,5
	50 - 59 años	8	11,3
Adulto Mayor (>=60 años)	60 - 69 años	15	21,1
	70 - 79 años	11	15,5
	>= 80 años	18	25,4
TOTAL		71	100

El total de pacientes que utilizaron la terapia antibiótica de colistina con carbapenem dentro del periodo en estudio fue de 71, de los cuales el género femenino tuvo un mayor porcentaje presencial en el estudio con un 54.93%. En la tabla 7 se muestra la edad de los pacientes por grupos etarios donde observa que el 71,8% tuvo una edad mayor o igual a 51 años y la edad promedio fue de 61,73 años.

**Tabla 8.** Servicios de hospitalización de inicio de terapia de asociación antibiótica.

<b>INICIO DE TERAPIA ANTIBIÓTICA</b>	<b>Medicina Interna</b>	64 (88,9%)
	<b>13B Neurocirugía</b>	5 (6,9%)
	<b>Emergencia</b>	2 (2,8%)
	<b>7B UCIN</b>	1 (1,4%)
	<b>Total</b>	<b>72 (100%)</b>

\*Un paciente inició dos terapias de la asociación antibiótica en dos servicios diferentes de medicina interna.

**Tabla 9.** Población de estudio y mortalidad clasificada por intervalos de días.

<b>Días de tratamiento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Mortalidad a los 30 días</b>
STAT	3	4,2%	2
De 1 a 5 días	17	23,9%	7
De 6 a 10 días	21	29,6%	5
De 11 a 15 días	21	29,6%	7
De 16 a 20 días	7	9,9%	1
De 40 a 45 días	1	1,4%	0
De 50 a 55 días	1	1,4%	0
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>100%</b>	<b>22</b>

La duración del tratamiento principalmente se reflejó en 3 grupos: de 11 a 15 días (29.6%), de 6 a 10 días (29.6%) y de 1 a 5 días (23.9%), se observa también en la tabla 9 mayor número de pacientes fallecidos en los tratamientos que duraron entre 1 a 5 días y 11 a 15 días.

**Tabla 10.** Tipo y duración de las terapias de asociación antibiótica.

Paciente		Frecuencia/ Porcentaje	Respuesta Indeterminada
Tipos de terapia	Empírico	18 (23,7%)	10 (13.1%)
	Definitivo	58 (76,3%)	12 (15.8%)
TOTAL		76 (100%)	76 (100%)
Rangos de días de tratamiento con colistina y carbapenem	STAT	4 (5,3%)	4 (5,3%)
	De 1 a 5 días	21 (27,6%)	15 (19.7%)
	De 6 a 10 días	22 (28,9%)	1 (1.3%)
	De 11 a 15 días	21 (27,6%)	1 (1.3%)
	De 16 a 20 días	6 (7,9%)	0 (0%)
	De 40 a 45 días	1 (1,3%)	1 (1.3%)
	De 50 a 55 días	1 (1,3%)	0 (0%)
TOTAL		76 (100%)	22 (28.9%)

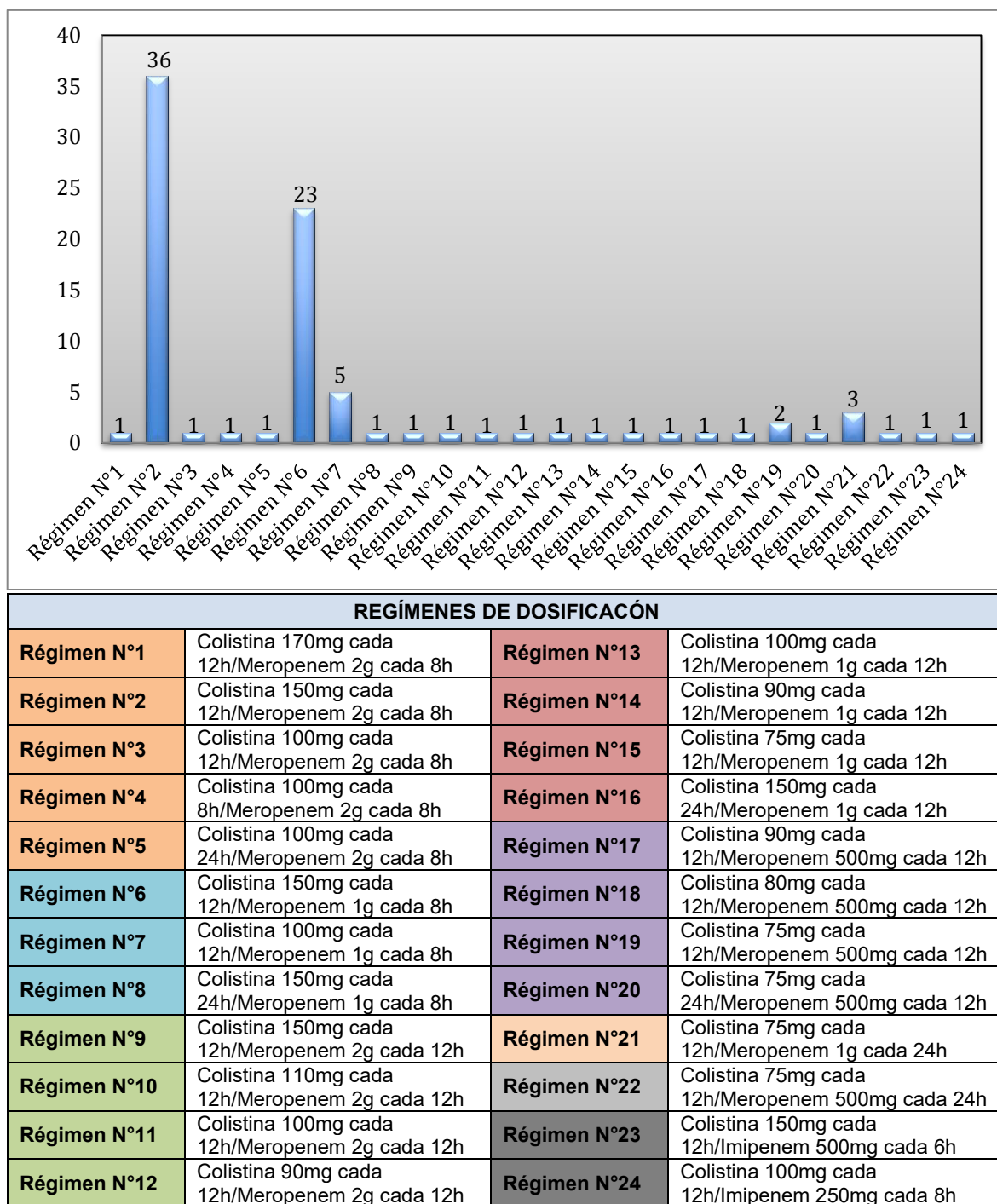
Se presentaron 5 casos de pacientes que recibieron más de una terapia antibiótica en su estancia hospitalaria lo que resultó que el número de terapias en el estudio llegue a ser 76, de los cuales 58 (76,35%) fueron terapias definitivas y 18 (23,7%) fueron terapias empíricas. También en la tabla 10 se observa que el 55.6% (10/18) de las terapias empíricas y el 71.4% (15/21) de terapias que duraron entre 1 a 5 días tuvieron una respuesta indeterminada al tratamiento.

**Tabla 11.** Regímenes de iniciación en base a colistina.

<b>Dosis de carga</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>300mg</b>	48	63,2%
<b>250mg</b>	1	1,3%
<b>200mg</b>	3	3,9%
<b>180mg</b>	1	1,3%
<b>150mg</b>	5	6,6%
<b>100mg</b>	1	1,3%
<b>0mg</b>	17	22,4%
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100%</b>

Teniendo en cuenta que la dosis STAT está relacionada con el uso de colistina, se muestra que 48 pacientes (63,2%) iniciaron con 300 mg y 17 (22,4%) no mostraron haber recibido dosis de carga en la terapia antibiótica (Tabla 11). Cabe mencionar que un paciente presentó una discontinuación de su terapia antibiótica de 8 días y retoma su tratamiento para la misma infección completando 9 días en total, esto debido al desabastecimiento de colistina en esas fechas. Adicionalmente 3 pacientes iniciaron un esquema antibiótico solo con dosis STAT de 300 mg de colistina, de los cuales 2 fueron asociados con meropenem 2g y 1 con meropenem 1g, y otro paciente recibió solo una dosis de 75 mg de colistina con 500 mg de meropenem el cual se presume que no se le dio dosis de carga.





**Figura 6.** Regímenes de dosificación de la asociación antibiótica.

El estudio presentó 76 terapias de uso de colistina con carbapenem encontradas en 71 pacientes, pero con 88 regímenes de dosificación diferentes, encontrándose 8 terapias que comprendieron 2 regímenes de dosificación, 4 terapias de 3 regímenes de dosificación diferentes y 4 pacientes que al recibir solo dosis STAT no fueron considerados como pacientes que recibieron al menos un régimen de dosificación. El régimen de dosificación de mayor frecuencia fue la

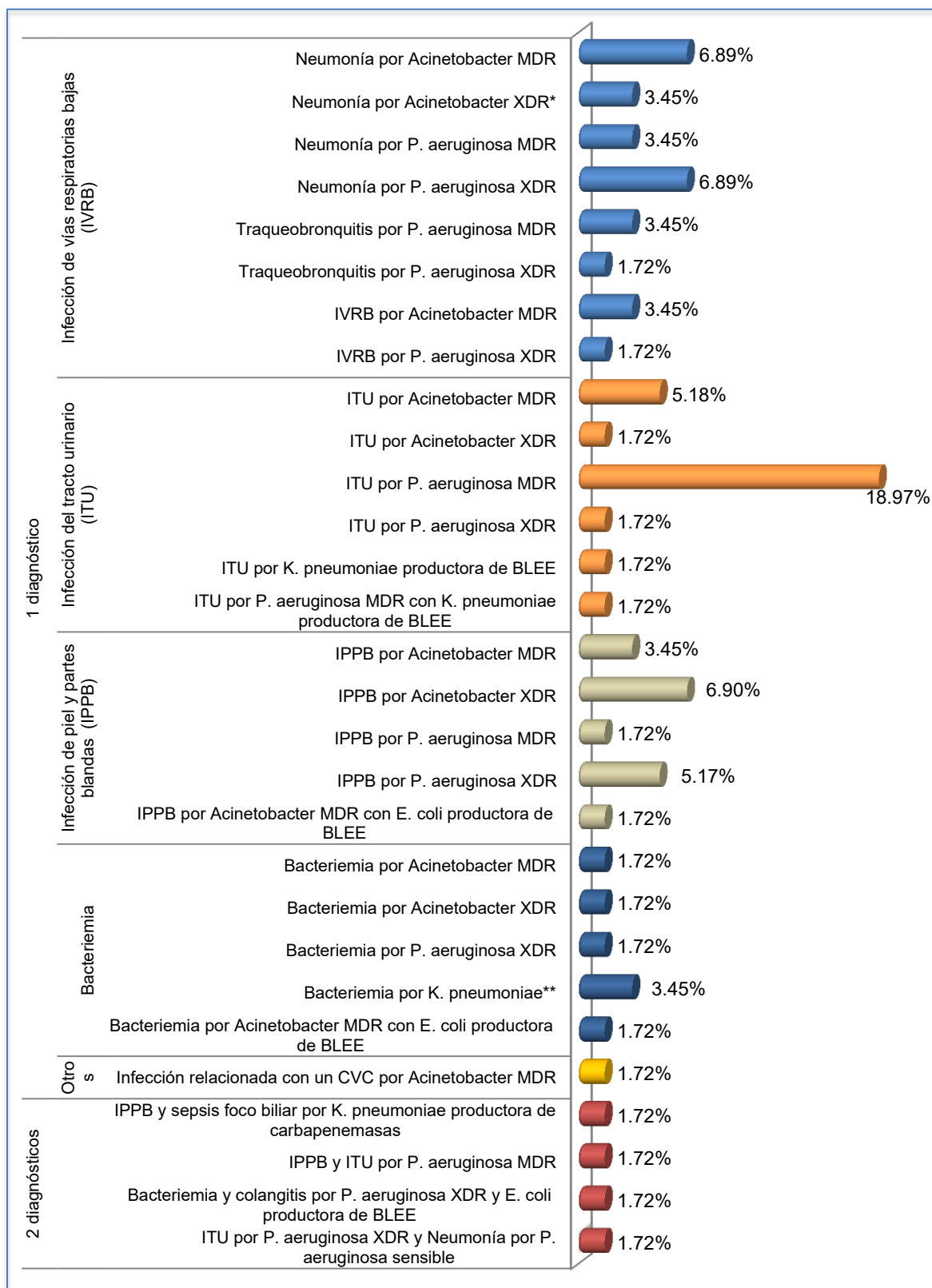
terapia antibiótica de 150 mg cada 12 horas de colistina con 2g cada 8 horas de meropenem (40,9%), seguido del régimen de 150 mg cada 12 horas de colistina con 1g cada 8 horas de meropenem (26,1%). Además, hubo 2 pacientes que recibieron imipenem en lugar de meropenem en la terapia antibiótica dual y particularmente un paciente recibió ertapenem 1g cada 24 horas de forma complementaria en su terapia antibiótica de colistina y meropenem en una bacteriemia por KPC (Figura 6).

## 5.2. Microorganismos y diagnósticos para el uso de colistina con carbapenem

**Tabla 12.** Bacterias aisladas en los casos de terapia definitiva.

Tipos de bacterias	Frecuencia	Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	17	29.30%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	11	19%
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i> MDR	14	24.10%
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i> XDR	8	13.80%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE	2	3.40%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de KPC	2	3.40%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	1	1.70%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible	1	1.70%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR con <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE	1	1.70%
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i> MDR con <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE	1	1.70%
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>

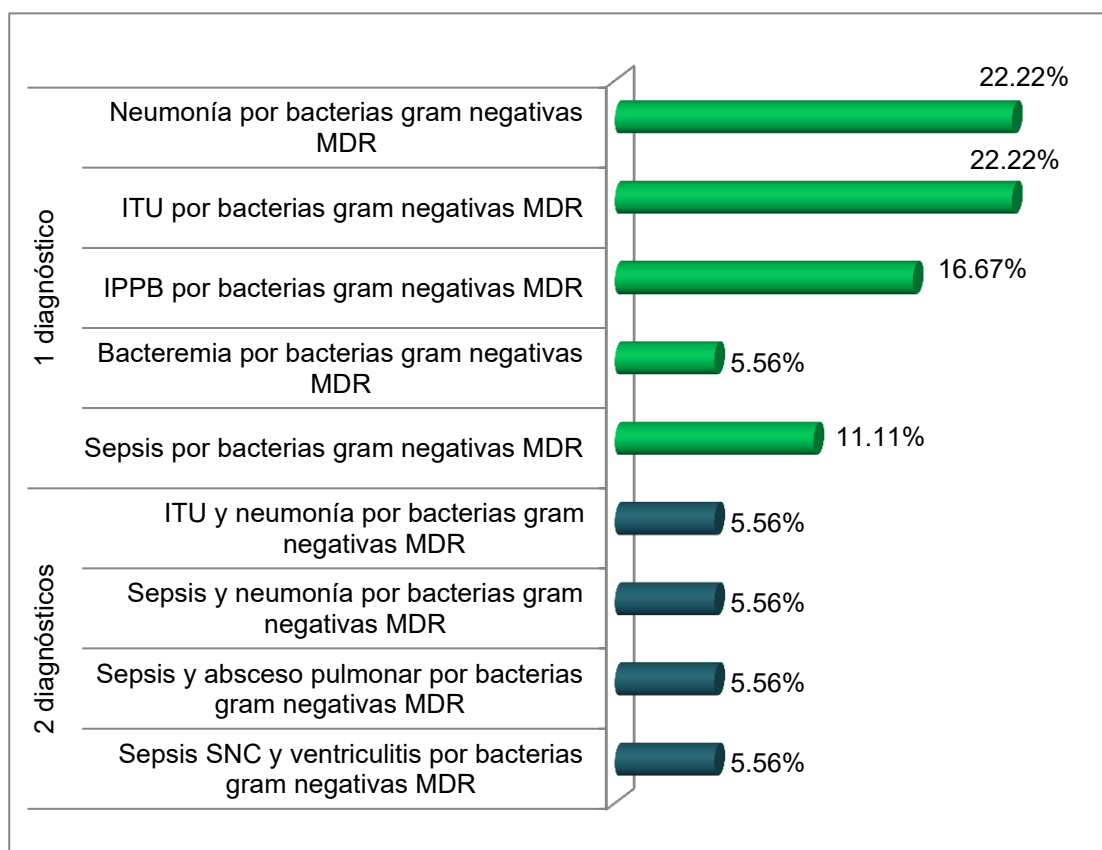
Las bacterias aisladas en los casos de terapia definitiva fueron cuatro, en primer lugar *P. aeruginosa* con 31 casos (53.4%), segundo *A. baumannii/haemolyticus* con 23 casos (39.6%), tercero *K. pneumoniae* con 5 casos (8.5%) y cuarto *E. coli* con 2 casos (3.4%) (Tabla 12).



**Figura 7.** Distribución de terapias definitivas por diagnósticos.

\* Se encontró dos pacientes con neumonía en el cual un paciente desarrolla neumonía asociada a ventilación mecánica.

\*\* Se encontró dos pacientes con bacteriemia en el cual uno estuvo infectado por *K. pneumoniae* productora de BLEE y el otro por *K. pneumoniae* productora de KPC.



**Figura 8.** Distribución de terapias empíricas por diagnósticos

El tratamiento de colistina con carbapenems fue prescrita principalmente para infección de vías respiratorias bajas por *P. aeruginosa* (17.24%), infección del tracto urinario por *P. aeruginosa* (22.41%), infección de piel y partes blandas por *A. baumannii/haemolyticus* (12.06%) y bacteriemia por *A. baumannii/haemolyticus* (5.16%), también se puede observar en la figura 7 que el 93.1% (54/58) recibió la terapia antibiótica por un solo diagnóstico y el 6.9 % (4/58) recibieron la terapia por presentar 2 diagnósticos simultáneos.

Por otra parte, los diagnósticos más frecuentes dentro de la terapia empírica fueron la neumonía (22.22%), infección del tracto urinario (22.22%) e infección de piel y partes blandas (16.67%) por bacterias gram negativas MDR. De igual forma, como se observa en la figura 8, el 77.77% (14/18) de las terapias empíricas

tuvieron un solo diagnóstico y el 22.23% (4/18) presentaron 2 diagnósticos simultáneamente.

### 5.3. Resultados de la terapia

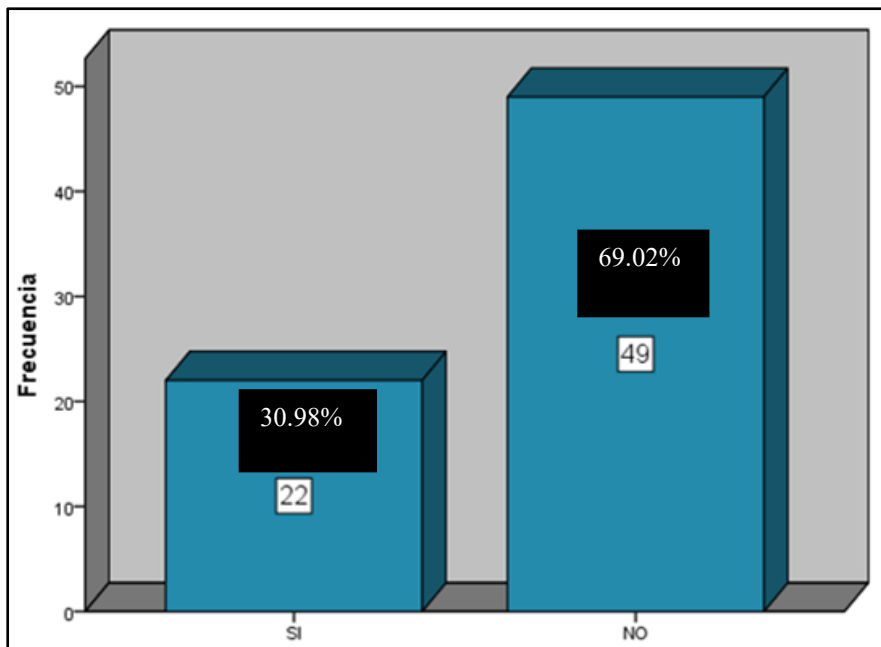
Dentro de las 58 terapias antibióticas que fueron definitivas, el 56.89% (33/58) lograron una respuesta favorable al tratamiento, por otro lado, el 33.33% (6/18) de las 18 terapias empíricas también consiguieron una respuesta favorable (Tabla 13).

**Tabla 13.** Resultado y mortalidad por tipo de terapia

Tipo de terapia	Resultado de terapia	Mortalidad 30 días	Frecuencia/ Porcentaje
<b>Definitivo</b>	<b>Favorable</b>	3 (3.95%)	33 (43.4%)
	<b>No favorable</b>	10 (13.15%)	13 (17.1%)
	<b>Indeterminado</b>	4 (5.26%)	12 (15.8%)
<b>Empírico</b>	<b>Favorable</b>	0 (0%)	6 (7.9%)
	<b>No favorable</b>	2 (2.6%)	2 (2.6%)
	<b>Indeterminado</b>	5 (6.6%)	10 (13.2%)
<b>Total</b>		<b>24 (31.58%)</b>	<b>76 (100%)</b>

Dato adicional: 8 de 14 pacientes que tuvieron una terapia antibiótica menor a 72 horas en medicina interna que dieron una respuesta indeterminada se les asoció una mortalidad de 30 días

Por otro lado, la tabla 13 presenta también que el 31.58% (24/76) de las terapias antibióticas se le asocia una mortalidad a los 30 días subsiguientes al inicio del tratamiento, asimismo la terapia definitiva de respuesta no favorable tuvo un 41.66% (10/24) de los casos mortales a los 30 días así como el 38.8% (7/18) de las terapias empíricas. Evidentemente al considerar el número de pacientes que fallecieron dentro de los 30 días de iniciada la asociación antibiótica de un carbapenémico con colistina del total de pacientes, resulta un porcentaje de 31% (22/71) aproximadamente (Figura 9).



**Figura 9.** Mortalidad dentro de los 30 días.

**Tabla 14.** Perfiles bioquímicos de pacientes que utilizaron la asociación antibiótica

Perfil Bioquímico	Con alteración		Sin alteración			No determinado		
	Elevado	Disminuido	Elevado	Disminuido	Nivel normal	Elevado	Disminuido	ND
<b>Indicadores de nefrotoxicidad</b>								
Urea	12	10	4	3	14	---	2	26
Creatinina sérica	11	5	8	16	9	---	1	21
<b>Indicadores de hepatotoxicidad</b>								
AST/TGO	5	---	12	---	11	2	---	41
ALT/TGP	1	3	2	2	19	---	---	44
Fosfatasa Alcalina	6	---	12	---	9	4	---	40
Bilirrubina Total	---	3	2	4	19	1	3	39
<b>Indicadores de discrasia sanguínea</b>								
Leucocitos	12	4	8	---	23	2	2	20
Hemoglobina	---	1	---	41	7	---	3	19
Plaquetas	10	---	15	3	21	1	2	19

**Tabla 15.** Criterios RIFLE de pacientes con un aumento de creatinina sérica

<b>Género</b>	<b>Creatinina sérica basal (mg/dl)</b>	<b>Creatinina sérica aumentada (mg/dl)</b>	<b>Criterio RIFLE</b>
<b>Femenino</b>	0.6	1.65	<b>RIESGO</b>
<b>Femenino</b>	0.73	1.83	<b>RIESGO</b>
<b>Masculino</b>	1.19	3.52	<b>RIESGO</b>
<b>Femenino</b>	0.43	1.3	<b>LESION</b>
<b>Femenino</b>	1.06	3.63	<b>LESION</b>
<b>Femenino</b>	0.4	2.47	<b>FALLA</b>
<b>Masculino</b>	0.64	4.03	<b>FALLA</b>
<b>Femenino</b>	0.88	8.44	<b>FALLA</b>

En la tabla 15 se observa solo 8 casos que llegaron a ser clasificados por el criterio RIFLE, además se encontró que solo 3 pacientes tuvieron una creatinina basal dentro de los parámetros normales (0.73mg/dL;0.64mg/dL;0.6mg/dL), consecuentemente los niveles de creatinina fueron disminuyendo en días posteriores al término o a la suspensión de la asociación antibiótica en todos los pacientes que llegaron a una falla renal.

El consumo de ampollas de 150mg de colistina fue de 1309 equivalentes al 51.19% (1309/2557) del total de ampollas dispensadas de colistina por farmacia a medicina interna, adicionalmente el consumo de ampollas de carbapenems fue de 6149 de los cuales 6087 fueron de ampollas de 500mg de meropenem y 62 fueron de ampollas de 500mg de imipenem-cilastatina. El consumo medio de colistina fue de 18.44 ampollas y el valor máximo fue de 104; el consumo medio de meropenem fue de 88.22 ampollas y el valor máximo fue de 624; seguidamente el consumo medio de imipenem-cilastatina fue de 31 ampollas y por último hubo un paciente que en su terapia llevó adicionalmente ertapenem 1g llegando a utilizar un total de 8 ampollas (anexo 6).

**Tabla 16.** Consumo de antibióticos según piso de hospitalización.

Piso	Cantidad de ampollas de colistina		Cantidad de ampollas de carbapenem	
	N	%	N	%
<b>3C</b>	185	15.82	185	14.21
<b>4C</b>	187	13.61	187	14.36
<b>6C</b>	166	12.46	166	12.75
<b>7C</b>	59	5.46	59	4.53
<b>10C</b>	196	12.34	196	15.05
<b>11C</b>	319	27.68	319	24.5
<b>12C</b>	190	12.64	190	14.59
<b>TOTAL</b>	1302	100	1302	100

El consumo de colistina fue de 0.699 DDD/100 camas-día en la terapia antibiótica, asimismo se observa también en la tabla 17, que el consumo de meropenem fue de 1.639 DDD/100 camas-día y el consumo de imipenem-cilastatina fue de 0.059 DDD/100 camas-día aproximadamente en la terapia antibiótica. Adicionalmente el servicio de mayor consumo de colistina y meropenem fue el 11C con 1.195 DDD/100 camas-día (anexo 7) y 3.199 DDD/100 camas-día (anexo 8) respectivamente.

**Tabla 17.** DOSIS DIARIA DEFINIDA/100 camas-día de antibióticos utilizados en la asociación terapéutica.

Antibiótico	Consumo	DDD <sub>OMS</sub>	Días	N° de camas	Porcentaje de ocupación	DDD/100 camas-día
Colistina	5843.4M UI	9M UI	365	265	0.96	0.69922
Meropenem	3043.5g	2g	365	265	0.96	1.63883
Imipenem-cilastatina	30.75	2g	365	75	0.96	0.05850

\* Porcentaje de ocupación: 0.96<sup>112</sup>.



**Tabla 18.** Costo de antibióticos utilizados en la asociación terapéutica.

<b>Medicamento</b>		<b>Colistina</b>	<b>Meropenem</b>	<b>Imipenem-cilastatina</b>
<b>Miligramos o gramos utilizados</b>		194780 mg	3043.5 g	30.75 g
<b>N° de ampollas utilizadas aproximadamente</b>		1299 amp de 150 mg	6087 amp de 500 mg	62 amp de 500 mg
<b>COSTO (S/.)</b>	<b>EsSalud*</b>	41256.24	34695.9	624.96
	<b>Sector público**</b>	50336.25	33478.5	682
	<b>Sector privado***</b>	133277.4	73044	1364

\*EsSalud precio unidad ampolla: colistimetato sódico = s/.31.76; meropenem = s/.5.7; imipenem = s/.10.08

\*\*S. público precio unidad ampolla: colistimetato sódico = s/.38.75; meropenem = s/.5.5; imipenem = s/.11.0

\*\*\*S. privado precio unidad ampolla: colistimetato sódico = s/.102.6; meropenem = s/.12.0; imipenem-cilastatina = s/.22.0

## 6. DISCUSIÓN

El presente es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una serie de casos de 71 pacientes hospitalizados a quienes se les prescribieron la asociación de colistina con carbapenem en medicina interna del HNERM. Remarca la importancia del empleo de colistina por su mecanismo de acción antibacteriano frente a bacterias gram negativas, entre ellas *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>113</sup> y al tratarse de patógenos que desarrollan multirresistencia, es ahí donde se le podría adicionar un antibiótico como un carbapenem<sup>73</sup>. Sin embargo, en los resultados de Paul et al y Cheng et al señalan que tanto para el fracaso clínico, el aumento de la mortalidad y la respuesta microbiológica no presentaron diferencia significativa entre los pacientes que recibieron colistina en monoterapia con aquellos que recibieron terapia combinada basada en colistina contra bacterias gram negativas resistentes a carbapenem<sup>114,115</sup>, lo que refleja la necesidad de realizar continuamente estudios que permitan comparar y corroborar los resultados de distintas terapias antibióticas basadas en colistina.

Estudios previos realizados en el mismo hospital indican que la colistina, con mayor frecuencia, se ha utilizado asociada a otros antibióticos que en monoterapia, en el 2012 se señala que fue la vancomicina y en el 2017 como en el 2016, el meropenem<sup>11,116,117</sup>. Una encuesta realizada en varios hospitales de más de 800 camas, menciona que es concurrente la asociación de un carbapenem con colistina como terapia combinada contra infecciones por *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, siendo el meropenem como el carbapenem más utilizado en un 91.7% de los casos<sup>118</sup>. Según Zusman et al, la asociación de polimixinas con carbapenem posee, con varios grados de sinergia, mayor función bactericida que la colistina en monoterapia para *A. baumannii*<sup>7</sup>.

El porcentaje de pacientes mayores o igual a 60 años representó el 62% y la edad promedio fue de 61.73. En Bogotá, un estudio que abarcó 6 instituciones de salud refiere que el 60% de pacientes con *P. aeruginosa* y el 51.6% de pacientes con *K. pneumoniae* eran mayores a 60 años, en ambos casos las bacterias fueron resistentes a carbapenems<sup>119</sup>. Por otro lado, en un hospital de Chipre la

prevalencia de *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae* en pacientes mayores de 65 años fue de 52.8%, 40.0% y 43.9% respectivamente, dichas tasas elevadas de infección puede ser debido a una respuesta inmune debilitada propia de los adultos mayores<sup>120</sup>. Además de la edad avanzada, la insuficiencia renal basal promoverían la aparición de nefrotoxicidad, aunque su prevalencia sea muy variable de hasta el 50% de los casos<sup>121,122</sup>. Estos datos nos dan a entender que la población de edad avanzada frecuentemente urge de servicios de salud debido al proceso regular del envejecimiento y a las enfermedades crónicas que padecen, por lo que demandan recursos de elevada complejidad.

El 76.3% de las terapias indicadas fueron clasificadas como terapias definitivas correspondiendo a las pautas que se señalan en el petitorio farmacológico de EsSalud<sup>123</sup>, consecutivamente se clasificó también las terapias empíricas con un porcentaje inferior (23.7%). Aunque no es recomendable la administración de colistina como terapia empírica, el uso de un carbapenem en monoterapia o terapia combinada es utilizado como tratamiento empírico para infecciones en donde se sospecha la presencia de bacilos gram negativos, no obstante, el desarrollo frecuente de resistencia de estas bacterias en el ámbito hospitalario dificulta la elección de una terapia antibiótica adecuada, lo que conlleva a un aumento del riesgo de mortalidad<sup>124-127</sup>. Para poder disminuir las terapias antibióticas empíricas inadecuadas, es importante conocer los microorganismos más frecuentes que causan infecciones en los hospitales, los patrones de sensibilidad antimicrobiana además de las características de los pacientes, como por ejemplo, en los casos de neumonía nosocomial la elección de una terapia empírica debe tener en cuenta los factores de riesgo del paciente, los días de estancia hospitalaria, la permanencia de la ventilación mecánica, el resultado de cultivos previos, la inmunosupresión y la exposición de terapias antibióticas anteriores<sup>126,127</sup>.

Se debe indicar que, durante los primeros días o los días intermedios del tratamiento completo, algunas terapias se recibieron en un servicio diferente a medicina interna. Además de casos en donde la terapia indicada por el médico llegó a tener más de un esquema de dosificación. Es así que se presentaron 76 terapias en total, del cual el 28.9% tuvo un rango de 6 a 10 días de tratamiento y a

pesar que se muestra un porcentaje considerable de terapias que duraron entre 1 a 5 días (27,6%), es en este grupo que el 71.4% (15 terapias) presentaron mayor porcentaje de resultados indeterminados. Sin embargo para definir el tiempo necesario para culminar una terapia antibiótica es determinante la respuesta microbiológica y clínica, un estudio en la UCI del Hospital Nacional San Rafael estima conveniente un tratamiento entre 8 a 14 días para pacientes con sepsis por bacilos gram negativos e inmunocompetentes, además recomienda un tratamiento de 7 días en casos de infección de vías urinarias si la clínica del paciente evoluciona favorablemente y por último, no prolongar una terapia antibiótica en pacientes con ventilación mecánica o traqueotomía sin signos clínicos de infección a pesar de haber presentado patógenos en la vía aérea<sup>128</sup>.

El 63.2% de terapias antibióticas iniciaron con una dosis de carga de 300 mg de colistina, pero un 22.4% no evidenció haber recibido la dosis de carga. En el 2016 se obtuvieron datos similares, 61.71% llevaron 300 mg de colistina como dosis de carga, pero hubo gran diferencia con el estudio realizado en el 2012, donde se evidenció que la dosis de carga fue de 200 mg en el 29.81% de los pacientes<sup>11,116</sup>. Teniendo en cuenta la conversión lenta de CMS a colistina, el tiempo para lograr un estado estacionario plasmático y la alta duración de la semivida de eliminación de la colistina, crea la necesidad de administrar una dosis de carga dependiente del peso e independiente de la función renal<sup>65</sup>. Por ejemplo, en pacientes críticos de más de 60 Kg se debe administrar una dosis de carga de 9 MUI y para aquellos que pesan menos de 60 Kg administrar 6 MUI de colistina, además del uso de una terapia combinada<sup>129</sup>.

La información disponible para definir la efectividad de una dosis de carga de la colistina es limitada, se debe conseguir mejores resultados concernientes al tiempo de defervescencia y disminución temprana de marcadores inflamatorios, así como estudios clínicos combinados con estudios PK/PD que respalden la efectividad de la administración de una dosis de carga y no solo la mortalidad de pacientes<sup>130</sup>. Sin embargo, un reciente estudio en pacientes con *A. baumannii* MDR muestra una diferencia significativa en la erradicación microbiológica de pacientes que recibieron una dosis de carga de 300 mg de colistina a comparación del grupo que no recibió tal dosis inicial, pero no hubo diferencia

significativa en la respuesta clínica ni tampoco en el desarrollo de una disfunción renal<sup>131</sup>.

En cuanto al régimen de dosificación, en nuestro estudio fue frecuente el régimen de colistina de 150 mg/12h equivalente a 2.5mg/kg/día de ACB asociado con una dosis de 2gr/8h de meropenem, la FDA establece dosis entre el 2,5 - 5 mg/kg/día de ACB (Actividad de colistina base)<sup>65</sup>, en referencia a la colistina es recomendada esta dosis pero considerando una función renal normal según la guía Sanford de antibióticos<sup>73</sup>. En el estudio realizado en la UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2016<sup>116</sup> se encontró que el tipo de régimen de dosis más común fue 150 mg de ACB cada 12 horas, de igual forma en medicina interna en el 2017<sup>117</sup>, actualmente consideramos esta pauta de dosificación preferida en el HNERM, siendo diferente a lo hallado en un estudio del 2012 realizado en el mismo hospital en donde la pauta más común fue 100 mg/8h de colistina<sup>11</sup>. Respecto al meropenem en nuestro estudio la dosis fue de 2 gr c/8h, similar pauta de dosificación se encontró en un ensayo donde se evaluó la eficacia contra bacterias gram negativas resistentes a carbapenem<sup>115</sup>, sumando una dosis total por día de 6 gramos lo cual es la dosis máxima indicada<sup>73</sup>.

Por otro lado, los antibiogramas encontrados fueron la base para clasificar a las bacterias infecciosas, pero el número de antibióticos utilizados en los antibiogramas fue parcial debido a que sólo en reducidos casos se observaba la CMI de colistina, tigeciclina y fosfomicina, los cuales eran necesarios para clasificar el grado de resistencia de las bacterias aisladas. Los genes de resistencia tampoco fueron evidenciados para *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, en tanto para *Klebsiella pneumoniae* se pudo observar si la bacteria era productora de carbapenemasas o betalactamasas de espectro extendido, así también para *E. coli* como productora de betalactamasas de espectro extendido. Consecuentemente, en la tabla 12 se observa que la bacteria *Pseudomona aeruginosa* MDR fue aislada en mayor porcentaje seguida de *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* MDR, lo que concuerdan con los resultados que se obtuvo en el estudio de Lucas incluso con el mismo patrón de resistencia resaltando la prevalencia de estos microorganismos<sup>116</sup>. La presencia de bacterias patógenas XDR ya sea *Pseudomona aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* en el

presente estudio es una realidad preocupante, siendo un indicador del avance de la resistencia microbiana debido al deficiente control y uso empírico desmedido de los antibióticos.

Dentro de los pacientes que recibieron tratamiento definitivo, los diagnósticos de mayor frecuencia fueron la infección del tracto urinario por *Pseudomona aeruginosa* MDR (18.97%) seguida IPPB por *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* XDR (6.90%) y neumonía por *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* MDR (6.89%) y por *Pseudomona Aeruginosa* XDR (6.89%) fueron los de mayor frecuencia para el tratamiento definitivo. En cuanto a los que recibieron tratamiento empírico, los diagnósticos de mayor porcentaje fueron la neumonía (22.22 %) y la infección del tracto urinario (22.22%), estos hallazgos son similares a lo encontrado en un estudio realizado en medicina interna del 2006 sobre el consumo, indicación y prescripción de antibióticos de reserva<sup>19</sup>, las infecciones urinarias por *Pseudomonas* se hacen cada vez más común en pacientes crónicos, complicados y hospitalizados incrementando hasta un 30 a 40% de pacientes por la edad avanzada, la cirugía ginecológica o prostática, la incontinencia urinaria, instrumentación y cateterismo uretral crónica<sup>132</sup>, asimismo el riesgo de infección se incrementaría un 5% por cada día de sondaje incluso con un sistema de drenaje cerrado<sup>133</sup>. Se debe mencionar también que hubo situaciones que luego del resultado positivo del cultivo y su respectivo antibiograma, el paciente no mostraba clínica evidente de infección en los cortos días posteriores. Además, hubo algunos pacientes que llevaron concomitantemente o previamente otros diagnósticos infecciosos que conllevan el uso de otros antibióticos adicionales en su estancia hospitalaria, sin embargo, este estudio solo se enfocó en los diagnósticos que utilizaron la asociación antibiótica.

Respecto a la respuesta al tratamiento con la terapia combinada en tratamientos definitivos se obtuvo una considerable respuesta favorable de 56.89%, siendo este valor próximo a lo obtenido en el estudio observacional y retrospectivo de Yilmaz et al el cual fue 63.6%<sup>134</sup>, en donde se evaluó la eficacia de la colistina asociada con meropenem versus colistina en monoterapia y en terapia asociada con sulbactam. Hay que destacar que la terapia combinada es una estrategia

adoptada que permite lograr una muerte rápida del microorganismo patógeno<sup>83</sup>, la colistina en monoterapia sería insegura porque facilitaría el fenómeno de la resistencia al generar una concentración sub inhibitoria de acuerdo a la investigación in vitro de Bergen et al<sup>82</sup>. No obstante, hubo varias ocasiones que no se encontró un examen microbiológico posterior al uso de la terapia antibiótica que ratifique la recuperación del paciente concerniente al diagnóstico infeccioso, por lo que tuvo gran importancia las visitas médicas plasmadas en las anotaciones diarias en las historias clínicas por los médicos tratantes.

Uno de los motivos por el cual se dejó de utilizar la colistina en épocas anteriores fue por la nefrotoxicidad y neurotoxicidad. La colistina al ser metabolizada a nivel renal puede dar lugar a un incremento de la permeabilidad alterando los residuos lipídicos del tejido renal<sup>69</sup>, generando una alteración en la eliminación tanto de la urea como de otras sustancias bioquímicas como la creatinina, así una elevación de creatinina en 3 mg/dl en un periodo de 48 horas o una elevación del 50 % del valor basal en un periodo menor o igual a 7 días indica realizar el ajuste de dosis de colistina<sup>65</sup>. En la tabla 14 indica que 15.5 % de los pacientes presentaron eventos de incremento de creatinina sérica y el 16.9 % obtuvo un incremento de urea en suero, es un valor bajo en comparación a lo determinado en el estudio de Bruno que presentó un 46,15 % para creatinina y 47,12 % para urea de una población de 104 pacientes<sup>11</sup>. En el estudio observacional y retrospectivo de comparación entre la eficacia de la monoterapia de colistina en monoterapia y su combinación con meropenem en un hospital de Turquía, se evidenció también una nefrotoxicidad en 4 de 33 pacientes (12.1%) en el grupo que recibieron colistina asociado a meropenem<sup>134</sup>. De acuerdo al estudio de Aguayo et al es probable que actualmente se de una mejor monitorización del paciente en las unidades de cuidado y se cuente con óptimos preparados farmacéuticos de colistina lo que podría contribuir en resultados esperados para el paciente<sup>135</sup>. La creatinina sérica elevada es un indicador de nefrotoxicidad de la colistina, pero tras la suspensión del medicamento se restablece la función renal en el 90 % de los pacientes<sup>66</sup>.

A nivel hepático en el presente estudio de acuerdo a la tabla 14 se determinó un índice de 7.4 % y 8.4% de pacientes que presentaron incrementos de AST y

fosfatasa alcalina respectivamente, probablemente este incremento sea por el uso de carbapenems, dicho valor es superior en relación a la guía Sanford que indica tanto el meropenem como el imipenem pueden incrementar las pruebas de función hepática en un aproximado de 4%<sup>73</sup>. Es un porcentaje inferior en comparación al 13% de pacientes que presentaron elevaciones en las transaminasas hepáticas en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que comparó la eficacia y la seguridad de imipenem/relebactam vs colistina más imipenem, estos pacientes recibieron colistina más imipenem<sup>136</sup>. Así mismo en el estudio de Shi et al se muestra un promedio elevado en los niveles de AST, tanto para los pacientes que recibieron monoterapia de colistina (56.78 U/L) como en aquellos que recibieron una terapia combinada de colistina con carbapenem (42.95 U/L), sin embargo, solo en el grupo de pacientes que recibieron monoterapia de colistina también se encontró un nivel promedio elevado de ALT (56.78 U/L)<sup>137</sup>, lo que podría coincidir con el mínimo porcentaje (1.4%) encontrado de pacientes con niveles de ALT elevados en el actual estudio.

Cabe indicar que no en todas las historias clínicas se encontraron las pruebas bioquímicas completas, es decir, los resultados de los parámetros que considera este estudio antes, durante y días posteriores al término de la terapia antibiótica. Tampoco se ha considerado los medicamentos concomitantes potencialmente tóxicos a nivel neurológico, renal o hepático, ni la evaluación de causalidad en los pacientes que evidenciaron alteración en los parámetros del estudio. De acuerdo a la tabla 14 se determinó que el 14.1 % de pacientes manifestó un incremento de plaquetas, esto es conocido como trombocitosis, es una característica principal de desórdenes mieloproliferativos<sup>138,139</sup>, es indicativo de una respuesta rápida a un proceso inflamatorio debido a un incremento de la velocidad de producción de las plaquetas y los mecanismos fisiopatológicos pueden ser distintos dependiendo de la enfermedad causal, es un hallazgo frecuente en cuadros infecciosos como infecciones de vías respiratorias bajas y cuadros sépticos<sup>140</sup>.

La trombocitopenia y la leucopenia son considerados reacciones adversas poco frecuentes y la anemia como una reacción rara para los carbapenems<sup>75,76</sup>. La vigilancia posterior a la comercialización ha asociado el meropenem con el



desarrollo de anomalías hematológicas, como leucopenia, pero se desconoce la incidencia<sup>141</sup>. De acuerdo con un caso clínico en España se reportó en un paciente un recuento bajo de plaquetas a los 2 días de iniciar imipenem-cilastatina en un tratamiento empírico generando la suspensión y rotación del antibiótico<sup>142</sup>. En un estudio realizado en una Unidad de Trasplante Pediátrico de Médula Ósea en Turquía se verificó la disminución de plaquetas al 3 día de haber iniciado la colistina pero que el nivel de trombocitos fue normalizado rápidamente tras la suspensión de la colistina<sup>143</sup>.

Según el criterio RIFLE, el 11.27% (8/71) presentó daño renal relativo y se distribuyó en riesgo (3 pacientes), lesión (2 pacientes) y falla renal (3 pacientes), aunque estos últimos tres pacientes han restablecido sus niveles de creatinina sérica al término de la terapia antibiótica. De acuerdo con Chien et al, la colistina es asociada a una incidencia (82%) mayor de lesión renal aguda (LRA) que otros antibióticos, pero la terapia asociada de colistina con otros antibióticos como los glucopéptidos o aminoglucósidos (antibióticos con potencial nefrotóxico), además de carbapenémicos, evidenciaron menos casos de LRA que la misma colistina en monoterapia<sup>144</sup>. Particularmente, un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo realizado en una medicina interna de Paraguay, en donde el 43% de terapias antibióticas fueron de colistina con un carbapenem, se halló un 70% de injuria renal aguda en pacientes que recibieron una asociación antibiótica basada en colistina<sup>145</sup>. Por lo que se podría decir que existe gran variabilidad en resultados de injuria renal asociada a colistina en sus diferentes terapias utilizadas.

Una frecuencia de 2.8% que corresponden a dos pacientes con secuela neurológica, han presentado convulsiones durante la terapia antibiótica y si se compara con el 7.3% reportado en uno de los primeros estudios que se realizaron sobre los efectos adversos del colistimetato sódico<sup>146</sup>, podríamos decir que se mantiene un bajo índice de toxicidad neurológica. Además, dos investigaciones adicionales mostraron un número reducido de neurotoxicidad, en la primera, donde se realizó una comparación en el tratamiento de neumonía intrahospitalaria, presentó dos casos de convulsiones durante el tratamiento de colistina con meropenem y un caso en la monoterapia con colistina<sup>147</sup>. La

segunda fue en pacientes críticos, que en una nueva estrategia de dosificación de colistina, mostró 6 casos de neurotoxicidad (10%), dos con convulsiones de grado 2 y uno con parestesia periférica y orofaríngea<sup>148</sup>.

El 31% (22/71) aproximadamente de pacientes fallecieron de cualquier causa dentro de los 30 días de iniciado el tratamiento, un resultado distinto al 51.06% encontrado en un estudio del 2016 realizado en la UCI del mismo hospital y que solo incluyó a pacientes que recibieron tratamiento con colistina a partir de las 72 horas<sup>116</sup>, a diferencia de este estudio que ha considerado a todo paciente que empezó recibiendo una dosis de los antibióticos asociados en el mismo día. Un índice mayor (45%) de mortalidad dentro de los 28 días y sin diferencia significativa entre los pacientes que recibieron colistina con meropenem y los que recibieron solo la monoterapia de colistina, se encontró en un ensayo abierto, aleatorizado y controlado realizado en 6 hospitales en conjunto<sup>115</sup>.

Por último, en el servicio del 11C se presentó un consumo de 1.195 DDD/100 camas-día y 3.199 DDD/100 camas-día para colistina y meropenem respectivamente en la asociación terapéutica, valores que superaron el promedio de toda medicina interna. No se encontró estudios previos que utilicen la DDD en asociaciones o esquemas terapéuticos, pues es frecuente el cálculo del consumo de antibióticos en todas sus diferentes terapias, como por ejemplo en el 2017 la DDD/100 camas-día de colistina en medicina interna fue de 4.69 y la DDD/100 camas-día de meropenem entre el 2008 al 2011 tuvo un promedio de 1.1, cabe recalcar que ambos estudios se realizaron en el mismo hospital<sup>117,149</sup>. La DDD/100 camas-día nos proporciona una monitorización del consumo de antibióticos y la exposición de estos en el hospital, para luego realizar comparaciones dentro o fuera del hospital y posteriormente desarrollar estrategias para el uso racional de antimicrobianos, así como precisar el impacto de la resistencia antimicrobiana en la epidemiología<sup>104,105,150</sup>.

## **7. CONCLUSIONES**

1. Se describió las características de la utilización de la asociación de colistina con carbapenem iniciándose como terapia definitiva en 76.3% de las infecciones hospitalarias en los servicios de Medicina Interna del HNERM del 2018.
2. El uso de la asociación de colistina con carbapenem en el servicio de medicina interna está representada mayoritariamente por una dosis de 150 mg cada 12 horas con 2 g de meropenem cada 8 horas e iniciando previamente una dosis de carga de 300 mg de colistina en el 63.2% del total de terapias prescritas.
3. La infección de vías respiratorias bajas y la infección del tracto urinario fueron los diagnósticos de mayor frecuencia en los tratamientos definitivos y empíricos sumando un 63.16 % de los casos.
4. El 15.5 % de los pacientes presentaron eventos de incremento de creatinina sérica, entre ellos 3 pacientes llegaron a desarrollar falla renal según el criterio RIFLE. Adicionalmente se presentó en un 16.9%, 8.5%, 7%, 16.9% y 14% incrementos de urea sérica, fosfatasa alcalina, TGO, leucocitos y plaquetas respectivamente.
5. Se identificó una mortalidad del 31% dentro de los 30 días posteriores al inicio de la terapia antibiótica en medicina interna.
6. El consumo de colistina y meropenem en la asociación antibiótica fue de 0.7 y 1.6 DDD/100 camas-días respectivamente, el cual ascendió aproximadamente a un costo de 75952.14 nuevos soles.

## 8. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios de utilización los antimicrobianos de reserva de forma periódica en todos los centros de salud que manejan un stock de estos medicamentos en farmacia.
2. Promover investigaciones PK/PD combinados con estudios clínicos para determinar la asociación más segura, eficaz y eficiente con colistina para los diferentes diagnósticos infecciosos debido a microorganismos multirresistentes.
3. Incorporar las CMI de colistina, tigeciclina y fosfomicina en los resultados de los antibiogramas para *P. Aeruginosa* y *A. Baumannii* para clasificar los grados de resistencia desarrollados, además de determinar los genes de resistencia que poseen.
4. Desarrollar ensayos aleatorios en diversas poblaciones homogéneas de varios regímenes de asociación con colistina.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández F, López J, Ponce L, Machado C. RESISTENCIA BACTERIANA. *Rev Cuba Med Milit* [Internet]. 2003 [cited 2020 Feb 5];32(1):44–52. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572003000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572003000100007)
2. Diomedi P A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente: Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Feb 5];22(4):298–320. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182005000600003&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182005000600003&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
3. Hernández A, García E, Yagüe G, Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Española Quimioter* [Internet]. 2010 [cited 2020 Feb 5];23(1):12–9. Available from: <https://seq.es/seq/0214-3429/23/1/hernandez.pdf>
4. Alpuche C, Daza C. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. *Enf Infec y Micro* [Internet]. 2002 [cited 2020 Feb 5];22(4):192–9. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=11044>
5. Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque “Una salud.” *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 6];69(3):1–5. Available from: <http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu>
6. Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, Saux M-C, Boselli E. Carbapenems. *J Chemother* [Internet]. 2013 Feb 12 [cited 2020 Feb 5];25(1):1–17. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1973947812Y.0000000032>
7. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):5104–11.
8. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Acquisition among Hospitalized Adults and Effect of Acquisition on Mortality.

- Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2020 Feb 15];52(3):1028–33. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.01020-07>
9. Muggeo A, Guillard T, Barbe C, Thierry A, Bajolet O, Vernet-Garnier V, et al. Factors associated with carriage of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in North-Eastern France and outcomes of infected patients. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Feb 15];72(5):1496–501. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/72/5/1496/2967507>
  10. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, van Mourik M, Voss A, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Feb 6];18(3):e99–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917304851>
  11. Bruno S. Uso de colistina en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período febrero a agosto 2012 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4553>
  12. Espinosa B, Martínez M, Sánchez M, Wertheimer A. The determinants of the antibiotic resistance process. Infect Drug Resist [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 Feb 6];2(1):1–11. Available from: <http://www.dovepress.com/the-determinants-of-the-antibiotic-resistance-process-peer-reviewed-article-IDR>
  13. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Eurosurveillance [Internet]. 2015 Nov 12;20(45):30062. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21300>
  14. ECDC. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings [Internet]. Stockholm, Suecia; 2016 [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-carbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii-healthcare>
  15. WHO. Enfermedades infecciosas [Internet]. World Health Organization; 2015 [cited 2020 Feb 5]. Available from: [https://www.who.int/topics/infectious\\_diseases/es/](https://www.who.int/topics/infectious_diseases/es/)

16. Ducel G, Hygie F, Fabry SJ, Tikhomirov E. Prévention des infections nosocomiales Guide pratique 2e édition [Internet]. 2008 [cited 2020 Feb 5]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69751>
17. Vasquez CRD. Costos Hospitalarios Complicaciones Intrahospitalarias en Personas Adultas Mayores de 65 años en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud año 2006. *Neumann Bus Rev.* 2017;3(2):164–78.
18. Alayo M. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS QUE RECIBEN COLISTINA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBLAGLIATI MARTINS, 2012 [Internet]. [Trujillo, Perú]: Universidad Nacional de Trujillo; 2012 [cited 2020 Feb 5]. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1219>
19. Arnao L, Celis J. Consumo, indicación y prescripción de antibióticos de reserva en los Servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud , Lima-Perú en el 2006 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007 [cited 2020 Feb 5]. Available from: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2448/Arnao\\_tl.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2448/Arnao_tl.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
20. Organization WH. Ten threats to global health in 2019 [Internet]. WHO. 2019 [cited 2020 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019>
21. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Feb 15];33(10):692–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X14003413>
22. Park Y, Peck K, Chung D-R, Song J-H, Ko K. Extreme Drug Resistance in *Acinetobacter baumannii* Infections in Intensive Care Units, South Korea. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2009 [cited 2020 Feb 5];15(8):1325–7. Available from: [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
23. Falagas ME, Koletsis PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and

- Pseudomonas aeruginosa*. J Med Microbiol [Internet]. 2006 Dec [cited 2020 Feb 5];55(12):1619–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17108263>
24. Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, Lautenbach E, et al. Recommendations For Metrics For Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings: SHEA/HICPAC Position Paper. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2008 Oct 2 [cited 2020 Feb 5];29(10):901–13. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700049067/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700049067/type/journal_article)
  25. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2008 Nov 2 [cited 2020 Feb 5];29(11):996–1011. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S019594170002703X/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S019594170002703X/type/journal_article)
  26. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2008 Jul [cited 2020 Feb 5];21(3):538–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625687>
  27. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Feb 5];18(3):268–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14616323>
  28. Moloney EM, Deasy EC, Swan JS, Brennan GI, O'Donnell MJ, Coleman DC. Whole-genome sequencing identifies highly related *Pseudomonas aeruginosa* strains in multiple washbasin U-bends at several locations in one hospital: evidence for trafficking of potential pathogens via wastewater pipes. J Hosp Infect [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Jun 4];104(4):484–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670119304748>



29. Javanmardi F, Emami A, Pirbonyeh N, Keshavarzi A, Rajaei M. A systematic review and meta-analysis on Exo-toxins prevalence in hospital acquired *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Jun 4];75:104037. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134819302643>
30. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States. *Pediatrics* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2020 Feb 5];103(4):e39–e39. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.103.4.e39>
31. Viedma E, Juan C, Acosta J, Zamorano L, Otero JR, Sanz F, et al. Nosocomial Spread of Colistin-Only-Sensitive Sequence Type 235 *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Producing the Extended-Spectrum - Lactamases GES-1 and GES-5 in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2020 Feb 5];53(11):4930–3. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.00900-09>
32. Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2020 Feb 5];34(5):634–40. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/338782>
33. Ding C, Yang Z, Wang J, Liu X, Cao Y, Pan Y, et al. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Feb 5];49:119–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216310992>
34. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2009 Oct [cited 2020 Feb 5];22(4):582–610. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822890>
35. Köhler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, Pechere J-C. Carbapenem Activities against *Pseudomonas aeruginosa*: Respective Contributions of OprD and Efflux Systems. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1999

- Feb 1 [cited 2020 Feb 5];43(2):424–7. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.43.2.424>
36. Adrianzen J. Perfil de resistencia *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia Coli*, aisladas en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, octubre-diciembre 2016 [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2016 [cited 2020 Feb 15]. Available from: [http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/8914/Adrianzen Ramirez Jilwer Joel.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/8914/Adrianzen_Ramirez_Jilwer_Joel.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  37. Gerner-Smidt P. *Acinetobacter*: epidemiological and taxonomic aspects. APMIS Suppl [Internet]. 1994 [cited 2020 Feb 5];47:1–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7811530>
  38. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2020 Feb 5];46(8):1254–63. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/529198>
  39. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2020 Feb 5];43(Supplement\_2):S49–56. Available from: [http://academic.oup.com/cid/article/43/Supplement\\_2/S49/332756/Mechanisms-of-Multidrug-Resistance-in](http://academic.oup.com/cid/article/43/Supplement_2/S49/332756/Mechanisms-of-Multidrug-Resistance-in)
  40. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? Curr Opin Microbiol [Internet]. 2000 Oct [cited 2020 Feb 5];3(5):489–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527400001284>
  41. Barletta R, Pérez L, Castro G, Pujol M. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. Medisur [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 5];16(2):322–34. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  42. Fraga LÁ. Caracterización de nuevos factores de virulencia del patógeno nosocomial *Acinetobacter baumannii* Enero 2018 [Internet]. Universidade Da Coruña; 2018 [cited 2020 Feb 5]. Available from: [https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/20573/AlvarezFraga\\_Laura\\_TD\\_2018.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/20573/AlvarezFraga_Laura_TD_2018.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

43. Zhang W, Aurosree B, Gopalakrishnan B, Balada-Llasat J-M, Pancholi V, Pancholi P. The role of LpxA/C/D and pmrA/B gene systems in colistin-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *Front Lab Med* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Feb 5];1(2):86–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542364917300729>
44. Rice LB. Challenges in Identifying New Antimicrobial Agents Effective for Treating Infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2020 Feb 5];43(Supplement\_2):S100–5. Available from: [http://academic.oup.com/cid/article/43/Supplement\\_2/S100/332107/Challenges-in-Identifying-New-Antimicrobial-Agents](http://academic.oup.com/cid/article/43/Supplement_2/S100/332107/Challenges-in-Identifying-New-Antimicrobial-Agents)
45. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: The Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015;15(2):225–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70850-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70850-3)
46. Boisson M, Gregoire N, Couet W, Mimoz O. Colistin in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Feb 5];79(2):200–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241733>
47. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2009 Mar;27(3):178–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X09000986>
48. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2006 Sep [cited 2020 Feb 5];6(9):589–601. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309906705801>
49. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, et al. Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2020 Feb 5];53(11):4907–10. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.00345-09>
50. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2009 Dec [cited 2020 Feb 5];22(6):535–43. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001432-200912000-00004>

51. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Consistent Global Approach on Reporting of Colistin Doses to Promote Safe and Effective Use. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2020 Feb 5];58(1):139–41. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit680>
52. MacLaren G, Spelman D. Polymyxins: An overview - UpToDate [Internet]. UpTo- Date. 2016 [cited 2020 Feb 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/polymyxins-an-overview>
53. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination Therapy with Intravenous Colistin for Management of Infections Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Patients without Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2020 Feb 5];49(8):3136–46. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.49.8.3136-3146.2005>
54. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2015 Apr 3 [cited 2020 Feb 5];31(4):707–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1018989>
55. Landersdorfer C, Nation R. Colistin: How should It Be Dosed for the Critically Ill? *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2020 Feb 5];36(01):126–35. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1398390>
56. Mohamed AF, Karaikos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a Loading Dose of Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients: Population Pharmacokinetics, Protein Binding, and Prediction of Bacterial Kill. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Feb 5];56(8):4241–9. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.06426-11>
57. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2005 Jan [cited 2020 Feb 5];25(1):11–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857904003656>
58. Couet W, Grégoire N, Gobin P, Saulnier PJ, Frasca D, Marchand S, et al.

- Pharmacokinetics of Colistin and Colistimethate Sodium After a Single 80-mg Intravenous Dose of CMS in Young Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Jun 4 [cited 2020 Feb 5];89(6):875–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2011.48>
59. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Feb 5];55(7):3284–94. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01733-10>
  60. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2020 Feb 5];53(8):3430–6. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.01361-08>
  61. Karnik ND, Sridharan K, Jadhav SP, Kadam PP, Naidu RK, Namjoshi RD, et al. Pharmacokinetics of colistin in critically ill patients with multidrug-resistant Gram-negative bacilli infection. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Jul 19 [cited 2020 Feb 5];69(7):1429–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-013-1493-9>
  62. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Feb 5];18(1):30–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14626999>
  63. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cited 2020 Feb 5]. Available from: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
  64. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100Ed30 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition [Internet]. [cited 2020 Feb 5]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
  65. Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G. Actualización acerca de colistina

- (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Rev Medica del Uruguay*. 2017;33(3):195–206.
66. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* [Internet]. 2006 Feb [cited 2020 Feb 5];10(1):R27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507149>
  67. Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, Cano E, Abbo L, Smith LB. Incidence and Predictors of Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Overweight and Obese Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Feb 5];56(5):2392–6. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.00028-12>
  68. Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Feb 5];43(4):349–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857913003919>
  69. Brink AJ, Richards GA, Colombo G, Bortolotti F, Colombo P, Jehl F. Multicomponent antibiotic substances produced by fermentation: Implications for regulatory authorities, critically ill patients and generics. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Feb 5];43(1):1–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857913002367>
  70. De Bonis P, Lofrese G, Scoppettuolo G, Spanu T, Cultrera R, Labonia M, et al. Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Feb 5];23(1):68–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12789>
  71. Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Sánchez E, García Sánchez JE. Los carbapenems disponibles: Propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Sep;28(SUPPL. 2):53–64.
  72. Keam SJ. Doripenem. *Drugs* [Internet]. 2008 [cited 2020 Feb 5];68(14):2021–57. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-200868140-00007>

73. Gilbert D, Eliopoulos G, Chambers H, Saag M. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2017. 47th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2017.
74. Jones RN. Review of the in vitro spectrum of activity of imipenem. Am J Med [Internet]. 1985 Jun 7 [cited 2020 Feb 5];78(6):22–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934385900981>
75. AEMPS. Ficha Técnica Meropenem Kabi 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG [Internet]. Madrid; 2016 [cited 2020 Feb 5]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72611/72611\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72611/72611_ft.pdf)
76. AEMPS. Ficha Técnica Imipenem/Cilastatina Kabi 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión EFG [Internet]. Madrid; 2016 [cited 2020 Feb 5]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71285/FT\\_71285.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71285/FT_71285.pdf)
77. Anderson T. Carbapenems. In: Drug Dosing in Obesity [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2020 Feb 6]. p. 53–62. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44034-7\\_6](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44034-7_6)
78. Marcela Palavecino C. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2014 May [cited 2020 Feb 6];25(3):445–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864014700616>
79. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2020 Feb 5];69(8):2043–55. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dku111>
80. Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. Clin Ther [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Feb 6];31(1):42–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19243706>
81. Medicines Agency European. La Agencia Europea de Medicamentos completa la revisión de los medicamentos a base de polimixina [Internet]. 2014 [cited 2020 Feb 5]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/polymyxin-article-31-referral-european-medicines-agency-completes-review-polymyxin-based-medicines\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/polymyxin-article-31-referral-european-medicines-agency-completes-review-polymyxin-based-medicines_es.pdf)

82. Bergen PJ, Bulman ZP, Saju S, Bulitta JB, Landersdorfer C, Forrest A, et al. Polymyxin Combinations: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Rationale Use. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2015 Jan [cited 2020 Feb 5];35(1):34–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1537>
83. Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D, Eliakim-Raz N, Daikos GL, Skiada A, et al. Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Apr 20 [cited 2020 Feb 5];6(4):e009956. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-009956>
84. Martínez Sagasti F, González Gallego M, Moneo González A. Monoterapia vs. terapia combinada en el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes. *Rev Española Quimioter*. 2016;29(1):43–6.
85. Miyahira J. Apuntes sobre el pronóstico de la falla renal aguda. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2014 [cited 2020 Aug 6];25(4). Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2014000400001](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2014000400001)
86. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* [Internet]. 2004 Aug [cited 2020 Aug 6];8(4):R204-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312219>
87. Hughes P. Classification Systems for Acute Kidney Injury: Background, RIFLE Classification, Acute Kidney Injury Network [Internet]. *Medscape*. [cited 2020 Feb 6]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1925597-overview#a2>.
88. Asan A, Karasu D, Gül CB, Akıncioğlu G, Koca N, Akça MÖ, et al. Nephrotoxicity rates related to colistin and evaluation of risk factors. *Eur Res J* [Internet]. 2018 Oct 26 [cited 2020 Feb 6]; Available from: <http://dergipark.org.tr/eurj>



89. Robert C, Thomas R, Syed M, Matthew W. Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation. Am Fam Physician [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 6];96(11). Available from: [www.aafp.org/afphttp://www.aafp.org/afp/2017/1201/p709-s1.html](http://www.aafp.org/afphttp://www.aafp.org/afp/2017/1201/p709-s1.html).
90. Buffet C. Elevación de las transaminasas en hepatología. EMC - Tratado Med [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Feb 6];18(4):1–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541014692205>
91. Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Bioquímica. 5ta ed. Barcelona, España: Editorial Reverté; 2003. 577–580 p.
92. Esquivel J. Determinación de Fosfatasa Alcalina en pobladores adultos de ambos sexos del sector Buenos Aires del distrito Víctor Larco Herrera [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2018 [cited 2020 Aug 6]. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10418>
93. Huidobro E. JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. Rev Med Chil [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Feb 6];146(3):344–50. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000300344&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000300344&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
94. Jorge Morales B. Drogas nefrotóxicas. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2020 Aug 6];21(4):623–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864010705782>
95. Cruz L. Correlación Entre El Nivel De Creatinina Sérica Medido Al Ingreso Hospitalario Y La Evolución Y Mortalidad De Los Pacientes Adultos En Estado Crítico [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2013 [cited 2020 Aug 6]. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/243>
96. Kaper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harrison: Principios de Medicina Interna. 19°. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2016.
97. Castillo E, Rodriguez J. Determinación de los niveles sericos de urea, creatinina y nitrogeno ureico sanguineo (bun) en adultos de ambos sexos del caserio shiracmaca-huamachuco, febrero 2013 [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2013 [cited 2020 Aug 6]. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1655%09>

98. Escobar J. Prevalencia de alteraciones en el hemograma automatizado en donantes de un banco de sangre tipo 2 de una clínica de Lima en el periodo comprendido entre setiembre del año 2015 y agosto del año 2016 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018. Available from: <https://hdl.handle.net/20.500.12672/8804>
99. Camitta BM, Jean Slye R. Optimizing Use of the Complete Blood Count. *Pediatr Pol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2020 Aug 6];87(1):72–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031393912705978>
100. Campuzano G. Interpretación del hemograma automatizado: claves para una mejor utilización de la prueba | Medicina y Laboratorio. *Med Lab* [Internet]. 2013 [cited 2020 Aug 6];19(1–2). Available from: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/203>
101. Caamaño-Isorna F, Álvarez-Gil R. Indicadores de calidad de la prescripción en dosis diarias definidas. ¿Lo estamos haciendo bien? *Gac Sanit* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2020 Apr 9];22(5):498–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911108724270>
102. Rabanal E. CONSUMO DE CEFTRIAXONA 1g EN EL HOSPITAL ESSALUD II CHOCOPE DURANTE EL AÑO 2008 [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2009 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/2790>
103. Gonzales P. Consumo de meropenem 500 mg en los servicios de uci, ucin, cirugía general y medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-2012 [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2013 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1288>
104. Collado R, Losa JE, Álvaro EA, Toro P, Moreno L, Pérez M. Measurement of antimicrobial consumption using DDD per 100 bed-days versus DDD per 100 discharges after the implementation of an antimicrobial stewardship program. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Apr 7];28(6):317–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621177>
105. Vega EM, Fontana D, Iturrieta M, Segovia L, Rodríguez G, Agüero S. Consumo de antimicrobianos en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Guillermo Rawson-San Juan, Argentina. *Rev Chil infectología* [Internet].

- 2015 Jun [cited 2020 Apr 7];32(3):259–65. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182015000400001&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000400001&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
106. González López-Valcárcel B, Ortún Rubio V, Cabeza Mora A, López Cabañas A, Díaz Berenguer J, Álamo Santana F. Evolución de los estudios de utilización de medicamentos: del consumo a la calidad de la prescripción. Cuad económicos ICE [Internet]. 2004;67:161–90. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/28167182\\_Evolucion\\_de\\_los\\_estudios\\_de\\_utilizacion\\_de\\_medicamentos\\_del\\_consumo\\_a\\_la\\_calidad\\_de\\_la\\_prescripcion](https://www.researchgate.net/publication/28167182_Evolucion_de_los_estudios_de_utilizacion_de_medicamentos_del_consumo_a_la_calidad_de_la_prescripcion)
  107. Garcia A, Lopez R. CONSUMO DE COLISTINA Y TIGECICLINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (2C) DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL AÑO 2010 [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2011 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/2256>
  108. Fernadez E, Salas L. Algunas consideraciones sobre los estudios del uso de los medicamentos. Rev Cuba Investig Biomédicas [Internet]. 1997 [cited 2020 Nov 30];16(2). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03001997000200013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001997000200013)
  109. Arnau JM, Vallano A. Estudio de Utilización de Medicamentos. Medicam y salud [Internet]. 2000 [cited 2020 Nov 30];2:78–82. Available from: <http://evirtual.uaslp.mx/FCQ/farmaciahospitalaria/Documents/EUM.pdf>
  110. Reyes H. ¿Qué es Medicina Interna? Rev Méd Chile [Internet]. 2006 [cited 2020 Feb 5];134:1338–44. Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872006001000020](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006001000020)
  111. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [Internet]. Norwegian Institute of Public Health. 2020 [cited 2020 Dec 20]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
  112. Bada Rosales B, Silvia P. Consumo de imipenem/cilastatina en el servicio de medicina interna-Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, abril 2018 – marzo 2019 [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2019 [cited 2020 Mar 10]. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/14561>

113. Walkty A, DeCorby M, Nichol K, Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG. In Vitro Activity of Colistin (Polymyxin E) against 3,480 Isolates of Gram-Negative Bacilli Obtained from Patients in Canadian Hospitals in the CANWARD Study, 2007-2008. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2020 Feb 15];53(11):4924–6. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.00786-09>
114. Cheng I-L, Chen Y-H, Lai C-C, Tang H-J. Intravenous Colistin Monotherapy versus Combination Therapy against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Infections: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2018;7(8):208.
115. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(4):391–400. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)
116. Lucas R, Pacheco G. Estudio prospectivo del uso de colistina en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo a octubre del 2016 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/9998>
117. Sánchez I, Ticla V. Utilización de colistina en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud, enero - marzo 2017 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019 [cited 2020 Apr 7]. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/11698>
118. Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, et al. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(10):1070–6.
119. Remolina S, Escobar C. DESCRIPCIÓN DE TIPOS DE CARBAPENEMASAS EXPRESADAS EN *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas*

- aeruginosa EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ESTUDIO DESCRIPTIVO [Internet]. Universidad Nacional de Colombia; 2017 [cited 2020 Jan 23]. Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/62824>
120. Ruh E, Gazi U, Güvenir M, Süer K, Çakir N. Antibiotic resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from a university-affiliated hospital in North Cyprus. *Türk Hij ve Deney Biyol Derg* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 23];73(4):333–44. Available from: [https://www.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD\\_73\\_4\\_333\\_344.pdf](https://www.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD_73_4_333_344.pdf)
  121. Lee Y-J, Wi YM, Kwon YJ, Kim SR, Chang S-H, Cho S. Association Between Colistin Dose and Development of Nephrotoxicity\*. *Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jun 20 [cited 2020 Dec 9];43(6):1187–93. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201506000-00007>
  122. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec 15;61(12):1771–7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ717>
  123. EsSalud. Resolución IETSI N° 04-IETSI-ESSALUD 2017 [Internet]. Perú; 2017. Available from: <https://es.scribd.com/document/416098683/Compilacion-Petitorio-Farmacologico-ESSALUD-2017>
  124. Khalili H, Izadpanah M. Antibiotic regimens for treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative pathogens: An evidence-based literature review. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(3):105.
  125. Carrasco-Antón N, García-Coca M, Esteban J. Protocolo de tratamiento empírico en infecciones por bacilos Gram negativos. *Med* [Internet]. 2018;12(49):2910–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.02.005>
  126. María C, Rivera G. ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA UTILIZADA EN PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL INGRESADOS EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL ROSALES DE ENERO A DICIEMBRE 2013 [Internet]. Universidad de El

- Salvador; 2015 [cited 2020 Jan 22]. Available from: [http://ri.ues.edu.sv/10028/1/ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA UTILIZADA EN PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL INGRESADOS EN LOS SERV.pdf](http://ri.ues.edu.sv/10028/1/ANTIBIOTICOTERAPIA_EMPÍRICA_UTILIZADA_EN_PACIENTES_CON_NEUMONIA_NOSOCOMIAL_INGRESADOS_EN_LOS_SERV.pdf)
127. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(3):450–70.
  128. Hernández K, López T, Saca D. Incidencia de patógenos ESKAPE y resistencia antimicrobiana en pacientes con dispositivos invasivos en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional San Rafael [Internet]. UNIVERSIDAD DOCTOR JOSÉ MATÍAS DELGADO; 2016. Available from: <http://hdl.handle.net/10972/3682>
  129. Rosales R, Rojas L, Zamora F, Izquierdo G, Benavides C, González C. El desafío en la dosificación de colistin: actualización de las recomendaciones disponibles. *Rev Chil infectología.* 2018;35(2):105–16.
  130. Vardakas KZ, Rellos K, Triarides NA, Falagas ME. Colistin loading dose: evaluation of the published pharmacokinetic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016;48(5):475–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.08.009>
  131. Katip W, Meechoui M, Thawornwittayakom P, Chinwong D, Oberdorfer P. Efficacy and Safety of High Loading Dose of Colistin in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2019;34(11–12):996–1002.
  132. Kenneth J, Ryan C, George R. *Microbiología medica - Sherris*. 5ta ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2011.
  133. CTO. *Manual CTO de medicina y cirugía – Urología*. 11va ed. Grupo CTO Editorial, S.L.; 2019.
  134. Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2015 May 18 [cited 2020 Feb 15];9(05):476–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989167>
  135. Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González-Rocha G.

- Colistín en la era post-antibiótica. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Jun 4];33(2):166–76. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
136. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Aug 6];70(9):1799–808. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/70/9/1799/5546004>
  137. Shi H, Lee JS, Park SY, Ko Y, Eom JS. Colistin Plus Carbapenem versus Colistin Monotherapy in the Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2019 Dec;Volume 12:3925–34. Available from: <https://www.dovepress.com/colistin-plus-carbapenem-versus-colistin-monotherapy-in-the-treatment-peer-reviewed-article-IDR>
  138. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A Continuing Medical Education Series: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Aug 6];86(3):292–301. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.21946>
  139. Schafer AI. Thrombocytosis. *JAMA* [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2020 Feb 15];314(11):1171. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372588>
  140. Rivarola C, Samudio-D G, Franco F, Quenhan N, Martínez F, Mendoza G. Trombocitosis en Pediatría: posibles causas en una población internada. *Pediatría (Santiago)* [Internet]. 2009 [cited 2020 Aug 6];36(1):16–20. Available from: <https://revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/282>
  141. Van Tuyl JS, Jones AN, Johnson PN. Meropenem-Induced Neutropenia in a Neonate. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Jul [cited 2020 Feb 6];21(4):353–7. Available from: <http://www.jppt.org/doi/10.5863/1551-6776-21.4.353>
  142. Herráez M, Arteta M. Trombopenia severa inducida por imipenem: una

- asociación poco frecuente [Internet]. Vol. 41, Farmacia HOSPITALARIA. 2017 [cited 2020 Feb 6]. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v41n5/2171-8695-fh-41-05-00644.pdf>
143. Kupeli S. Colistin-related thrombocytopenia. Platelets [Internet]. 2015 Nov 17;26(8):812–3. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09537104.2015.1004044>
  144. Chien H-T, Lin Y-C, Sheu C-C, Hsieh K-P, Chang J-S. Is colistin-associated acute kidney injury clinically important in adults? A systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 Mar;55(3):105889. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105889>
  145. Martínez Gómez LP, Ortega Filártiga E. Prevalence of acute renal injury in patients treated with colistin. Rev Virtual la Soc Paraguaya Med Interna. 2018;5(2):45–52.
  146. KOCH-WESER J. Adverse Effects of Sodium Colistimethate. Ann Intern Med [Internet]. 1970 Jun 1;72(6):857. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-72-6-857>
  147. Abdelsalam MFA, Abdalla MS, El-Abhar HSE-D. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin–meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2018 Dec;15:127–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.07.003>
  148. Ozel AS, Ergönül Ö, Korten V. Colistin nephrotoxicity in critically ill patients after implementation of a new dosing strategy. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2019 Oct 31;13(10):877–85. Available from: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/11413>
  149. Sangay C. CONSUMO, INDICACIÓN Y PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS DE RESERVA Y SU RELACIÓN CON LOS PERFILES DE RESISTENCIA BACTERIANA EN LOS DEPARTAMENTOS DE MEDICINA, CIRUGÍA Y CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO 2008-2011 [Internet]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017 [cited 2020 Mar 9]. Available from: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/3752>



150. Hernández-Gómez C, Hercilla L, Mendo F, Pérez-Lazo G, Contreras E, Ramírez E, et al. Programas de optimización del uso de antimicrobianos en Perú: Un acuerdo sobre lo fundamental. Rev Chil infectología [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Apr 8];36(5):565–75. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182019000500565&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000500565&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1. Autorización de la Comisión técnica de Proyectos de Tesis de la Unidad de Investigación de la Facultad Farmacia y Bioquímica.



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**  
**Decanato**



**RESOLUCIÓN DE DECANATO N° 00388-FFB-D-2019**

Lima, 22 de mayo de 2019

Visto el expediente con Registro de Mesa de Partes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica N° 01487-FFB-2019, sobre Aprobación de Proyecto de Tesis.

**CONSIDERANDO:**

Que mediante solicitud de fecha 19-03-2019, el Sr. Rubén Jean Guzmán Vasquez, con código de matrícula N° 12040108 y el Sr. Jordan Axel Valeriano Mamani, con código de matrícula N° 12040086, ex alumnos de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, solicita la aprobación del Proyecto de Tesis intitulado: **Estudio de la utilización de colistina asociada con carbapenemas en los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2018**, bajo la Dirección de la Dra. María Elena Montoya Alfaro y Co-Asesor el Mg. Luis Alberto Rojas Ríos;

Que mediante Proveído de fecha 20-03-2019, el Director de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad, da su conformidad y opina favorablemente en la nominación de la Directora y Co-Asesor del Proyecto de Tesis mencionado;

Que mediante Oficio N° 0076/FFB-UDI-2019 de fecha 17-05-2019, se remite el proyecto de tesis de los interesados que fue evaluado por la Comisión Técnica de Proyectos de Tesis de la Unidad de Investigación, la cual considera que es procedente continuar con el trámite correspondiente;

Que estando las atribuciones conferidas a la Señora Decana por la Ley Universitaria N° 30220;

**SE RESUELVE:**

1. Aprobar el Proyecto de Tesis intitulado: **Estudio de la utilización de colistina asociada con carbapenemas en los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2018**, del Sr. Rubén Jean Guzmán Vasquez, con código de matrícula N° 12040108 y el Sr. Jordan Axel Valeriano Mamani, con código de matrícula N° 12040086, ex alumnos de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.
2. Nombrar a la **Dra. María Elena Montoya Alfaro**, Directora de dicho Proyecto de Tesis.
3. Nombrar al **Mg. Luis Alberto Rojas Ríos**, Co-Asesor de dicho Proyecto de Tesis.
4. Fijar el Proyecto de Tesis en el Área de Ciencias Farmacéuticas.

Regístrese, comuníquese y archívese.

Dr. LUIS MIGUEL VISITACIÓN FELIX VELIZ  
VICEDECANO ACADÉMICO

Dra. LUISA PACÍFICA NEGRÓN BALLARTE  
DECANA

/ypc.

**"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"**

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú  
Teléfonos: (511) 619-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1  
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



## ANEXO 2. Formato de resultados de laboratorio de Essalud

[illegible]

### ANEXO 3. Formato de seguimiento de cultivos.

Ficha N°	Apellidos y Nombres	N° Autogenerado	Edad	Peso	Talla	Sexo	Fecha Ingreso
						F M	
Antecedente médico-familiares/Qx			Alergias, hábitos nocivos			Est. Hospital	
Motivo de Ingreso			Lugar de Atención				
			Servicio		Ingreso	Egreso	
Enfermedades concomitantes							
Infección			Microbiología				
Bacteremia	<input type="checkbox"/>	Cultivo: SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			Perfil de Susceptibilidad:		
Neumonía	<input type="checkbox"/>	Germen aislado: PA <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/>			Sensible		
Infección urinaria	<input type="checkbox"/>	Otro: <input type="checkbox"/>			Resistente		
S	<input type="checkbox"/>	Cultivo post tratamiento:					
S	<input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
S	<input type="checkbox"/>	Erradicación del microorganismo:					
S	<input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
Autorización UFC			Medicamentos utilizados				
SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			Antibiótico en estudio	Reg. Dosis	mg/kg/día	Vía Adm.	Inicio
N° días autorizados:							Fin
Duración tratamiento							
<3días							
3-10							
>10días							
Observación:			Otros Antibióticos	Reg. Dosis	mg/kg/día	Vía Adm.	Inicio
							Fin
Corrección de dosis							
SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>							
No requiere <input type="checkbox"/>							
Pruebas bioquímicas			Reacciones Adversas				
	Pre tto.	Tratamiento	Post tto.				
Creatinina sérica							
BUN				Medicamentos nefrotóxicos en la terapia			
Albumina							
Resultados			Costo de la terapia				
Favorable	<input type="checkbox"/>						
No favorable	<input type="checkbox"/>						
Indeterminado	<input type="checkbox"/>	Observaciones:					

## ANEXO 4. Formatos de seguimiento farmacoterapéutico de EsSalud.

Departamento de farmacia

### UNIDAD DE FARMACIA CLINICA HOJA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO

Servicio		Cama	

Apellidos y Nombres		N° SS	IMC		Genero	
		Peso:	Talla:	F	M	
Raza:					Edad	
F. DE INGRESO:		T.E..	I:	C:		
Alergias : .....						
signos y síntomas .....						
.....						
Relato cronológico del hecho .....						
.....						
Antecedentes Patológicos y Quirúrgicos .....						
.....						
Hábitos nocivos : Alcohol Tabaco Café Te						
Otros:						
Funciones vitales		FC	FR	PA	T°	
Impresión Diagnostica .....						
Diagnostico: .....						
Medicación Habitual (incluye OTC) previo a la hospitalización					Observaciones	
Medicamento	Dosis	Frecuencia	Inicio	Fin	.....	
					.....	
					.....	
					.....	
					.....	
					.....	
OBSERVACION:						
.....						
.....						
.....						
.....						
.....						

**ANEXO 5.** Regímenes de dosificación de la asociación antibiótica.

ANTIBIÓTICO	COLISTINA											
MEROPENEM	DOSIS	170mg /12h	150mg /12h	110mg /12h	100mg /12h	90mg /12h	80mg /12h	75mg /12h	100mg /8h	150mg /24h	100g /24h	75mg /24h
	2g/8h	1 (1,1%)	36 (40,9%)		1 (1,1%)				1 (1,1%)		1 (1,1%)	
	1g/8h		23 (26,1%)		5 (5,7%)					1 (1,1%)		
	2g/12h		1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)						
	1g/12h				1 (1,1%)	1 (1,1%)		1 (1,1%)		1 (1,1%)		
	500mg/12h					1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)				1 (1,1%)
IMPE-NEM	1g/24h							3 (3,4%)				
	500mg/24h							1 (1,1%)				
	500mg/6h		1 (1,1%)									
	250mg/8h				1 (1,1%)							

**ANEXO 6.** Consumo de antibióticos en la asociación terapéutica.

Pacient e	Ampollas de colistina	Ampollas de carbapenem	Paciente	Ampollas de colistina	Ampollas de carbapenem
1	31	180	37	20	60
2	28	156	38	31	60
3	17	32	39	19	54
4	3	12	40	24	72
5	35	102	41	6	24
6	21	120	42	14	60
7	8	48	43	8	48
8	29	84	44	13	72
9	19	168	45	7	18
10	2	2	46	2	4
11	33	192	47	16	96
12	25	146	48	21	86
13	30	162	49	19	84
14	91	540	50	24	72
15	104	624	51	32	90
16	12	72	52	22	132
17	14	60	53	21	120
18	32	180	54	7	24
19	12	66	55	3	12
20	18	54	56	26	78
21	9	24	57	1	1
22	5	24	58	3	4
23	7	30	59	2	12
24	2	12	60	23	132
25	12	72	61	17	48
26	23	132	62	13	34
27	12	34	63	5	12
28	21	120	64	41	196
29	16	96	65	25	108
30	19	192	66	13	16
31	9	48	67	25	144
32	23	132	68	13	20
33	11	56	69	5	12
34	7	18	70	17	54
35	22	66	71	2	4
36	7	30	<b>TOTAL</b>	<b>1309</b>	<b>6149</b>

**ANEXO 7. DOSIS DIARIA DEFINIDA/100 camas-día de colistina utilizada en la asociación antibiótica.**

Servicio	Consumo	DDD <sub>OMS</sub>	Días	N° de camas	Porcentaje de ocupación	DDD/100 camas-día
3C	831M UI	9M UI	365	38	0.96	0.69344
4C	837.3M UI	9M UI	365	38	0.96	0.69870
6C	744.45M UI	9M UI	365	38	0.96	0.62122
7C	265.5M UI	9M UI	365	38	0.96	0.22155
10C	881.7M UI	9M UI	365	38	0.96	0.73575
11C	1431.75M UI	9M UI	365	38	0.96	1.19475
12C	851.7M UI	9M UI	365	37	0.96	0.72993
<b>TOTAL</b>	5843.4M UI	9M UI	365	265	0.96	0.69922

\* Porcentaje de ocupación: 0.96<sup>112</sup>.

**ANEXO 8. DOSIS DIARIA DEFINIDA/100 camas-día de meropenem utilizada en la asociación antibiótica.**

Servicio	Consumo	DDD <sub>OMS</sub>	Días	N° de camas	Porcentaje de ocupación	DDD/100 camas-día
3C	487g	2g	365	38	0.96	1.82874
4C	385g	2g	365	38	0.96	1.44572
6C	383.5g	2g	365	38	0.96	1.44008
7C	168g	2g	365	38	0.96	0.63086
10C	380g	2g	365	38	0.96	1.42694
11C	852g	2g	365	38	0.96	3.19935
12C	388g	2g	365	37	0.96	1.49636
<b>TOTAL</b>	3043.5g	2g	365	265	0.96	1.63883

\* Porcentaje de ocupación: 0.96<sup>112</sup>.



**ANEXO 9.** DOSIS DIARIA DEFINIDA/100 camas-día de imipenem-cilastatina utilizada en la asociación antibiótica.

<b>Servicio</b>	<b>Consumo</b>	<b>DDD<sub>OMS</sub></b>	<b>Días</b>	<b>N° de camas</b>	<b>Porcentaje de ocupación</b>	<b>DDD/100 camas-día</b>
4C	30g	2g	365	38	0.96	0.11265
12C	0.75g	2g	365	37	0.96	0.00289
TOTAL	30.75	2g	365	75	0.96	0.05850

\* Porcentaje de ocupación: 0.96<sup>112</sup>.